

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

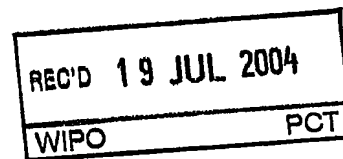
PCT/KR 2004/001641'
RO/KR 02.07.2004.



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

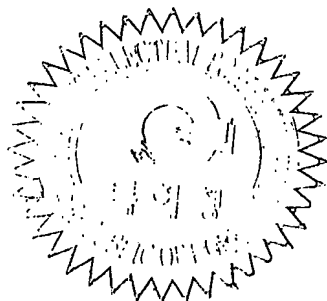
This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0044552
Application Number



출원 년 월 일 : 2003년 07월 02일
Date of Application JUL 02, 2003

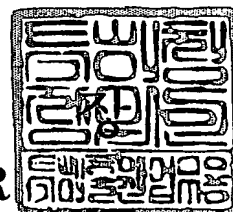
출원인 : (주) 디지털바이오텍
Applicant(s) DIGITALBIOTECH CO., LTD.



2004 년 07 월 02 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.07.01
【발명의 명칭】	바닐로이드 수용체의 길항제로서 강력한 진통효과를 나타내는 4-(메틸설포닐아미노)페닐 동족체 및 이를 함유하는 약학적 조성물
【발명의 영문명칭】	4-(methylsulfonylamino)phenyl analogues as vanilloid antagonist showing excellent analgesic activity and the pharmaceutical composition containing the same
【출원인】	
【명칭】	주식회사 디지털바이오텍
【출원인코드】	1-2000-029482-9
【대리인】	
【성명】	신동인
【대리인코드】	9-2000-000156-1
【포괄위임등록번호】	2002-038612-4
【발명자】	
【성명】	이지우
【출원인코드】	4-1995-114553-0
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김영호
【성명의 영문표기】	KIM, YOUNG HO
【주민등록번호】	640820-1168121
【우편번호】	425-838
【주소】	경기도 안산시 신길동 1227 디지털바이오텍
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김희
【성명의 영문표기】	KIM, HEE
【주민등록번호】	750528-2064916

【우편번호】 425-838
【주소】 경기도 안산시 신길동 1227 디지털바이오텍
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 최현경
【성명의 영문표기】 CHOI, HYUN KYOUNG
【주민등록번호】 720127-2002621
【우편번호】 425-838
【주소】 경기도 안산시 신길동 1227 디지털바이오텍
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 하희진
【성명의 영문표기】 HA, HEE JIN
【주민등록번호】 761120-2109026
【우편번호】 425-838
【주소】 경기도 안산시 신길동 1227 디지털바이오텍
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
신동인 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 191 면 191,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 220,000 원
【감면사유】 중소기업
【감면후 수수료】 110,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 중소기업기본법시행령 제2조에의
한 중소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 강력한 바닐로이드 수용체의 길항제 및 진통제로서 4-(메틸설포닐아미노)페닐의 구조형인 신규한 바닐로이드계 화합물 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 당뇨병성 말초신경장애, 관절염, 신경병적 통증과 같은 만성질환 또는 다발성두통 및 배뇨근이상항진, 방광과민증, 소양증과 같은 비뇨기질환에 대한 예방 및 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

바닐로이드 수용체, 길항제, 진통제, 약학조성물

【명세서】

【발명의 명칭】

바닐로이드 수용체의 길항제로서 강력한 진통효과를 나타내는 4-(메틸설포닐아미노)페닐 동족체 및 이를 함유하는 약학적 조성물{4-(methylsulfonylamino)phenyl analogues as vanilloid antagonist showing excellent analgesic activity and the pharmaceutical composition containing the same}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-25, KMJ372)의 진통효과를 나타낸 도이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <2> 본 발명은 강력한 바닐로이드 수용체의 길항제 및 진통제로서 4-(메틸설포닐아미노)페닐 구조형인 신규한 바닐로이드 유도체 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- <3> 바닐로이드 수용체(vanilloid receptor)는 폴리모달 노이셉터스(polymodal nociceptors) 존재하에서 캡사이신(capsaicin) 및 레시니페라톡신(resiniferatoxin, RTX)과 같은 자극성 화합물을 인식하는 신경막상의 수용체로서 칼슘(Ca^{+2})등의 양이온에 선택적인 이온채널로 알려져 있다. 바닐로이드 수용체는 최근에야 VR-1이란 명으로 클로닝되어 그 존재가 확실해졌는데

(Caterina et al.; 1997, *Nature* 389, p.816-824), 이 수용체는 바닐로이드계 화합물뿐만 아니라 수소이온(proton), 열(heat) 자극 등 다양한 유해자극도 전도함이 밝혀졌다(Tominaga et al.; 1998, *Nature* 21. p.531-543) 이러한 작용으로 보아 바닐로이드 수용체는 다양한 유해자극에 대한 통합적 조절자로서의 역할을 가짐으로서 통증 및 유해자극 전달에 핵심적인 기능을 수행할 것으로 판단되고 있다.

<4> 바닐로이드 수용체의 효현제는 진통제로서 많은 관심을 받아 왔는데, 그 작용기전은 초기 처리시 수용체의 활성화로 양이온 유입에 의해 통증과 자극성을 일시적으로 유발하나, 그 후 바로 탈감작(desensitization)을 유도해 효현제 자체뿐만 아니라 다른 유해자극에 대해서도 통증을 느끼지 못하게 한다. 이러한 특성을 활용하여 급성통증 치료제, 만성통증 치료제, 신경성 통증 치료제 및 신경손상 치료제, 루머티스성 관절염 치료제 또는 요실금 치료제로 사용되고 있거나 개발 중에 있다.

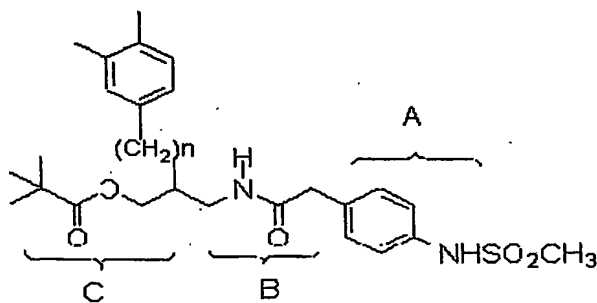
<5> 바닐로이드 수용체 효현제에 의한 C-섬유 신경 뉴런의 탈감작은 통증 유발 내인성 효현제를 바닐로이드 수용체 길항제가 차단함으로 인해 일어난다. 바닐로이드 수용체 효현제로 처리함으로 인한 오래 기간의 탈감작 때문에 길항제는 바닐로이드 수용체의 짧은 기간의 차단이 요구되는 곳에 유용하게 이용될 수 있다.

<6> 현재 효현제에 대한 연구는 많은 진척을 보이고 있으며 또한 임상실험(예를 들면 레지니페라특신, DA-5018, SDZ-249665) 중에 있으나, 바닐로이드 수용체 길항제는 거의 알려져 있지 않다. 현재 유일하게 분자수준에서 길항제로 알려져 있는 화합물인 캡사제핀(capsazepine)은 비-특이성이며 선택적인 칼슘이온 채널에서 길항효과를 나타내며 또한 니코틴의 콜린성 수용체로 작용한다. N-알킬 글리신 삼합체(trimers)는 채널 폐쇄자로서 1 μ M 상에서 비-경쟁적 길항

제로서 작용한다. 요오드-레시니페라톡신(RTX)은 레시니페라톡신의 요오드화반응으로 제조되어지며, 쥐 및 인간의 바닐로이드 수용체의 영향력 있는 길항제로 알려져 있다.

<7> 레시니페라톡신(이하, RTX라 한다)은 선인장과에 속하는 유포비아 레시니페라(*Euphorbia resinifera*)라는 약용식물에서 얻어진 트리사이클릭 디테르펜류 (tricyclic diterpene)로서, 캡사이신보다 1000-10,000배 정도의 활성을 갖는 바닐로이드 수용체 효현제로 일명 슈퍼캡사이신(superpotent capsaicin)으로 알려져 있다. 상기 RTX는 급박성 요실금(urinary urge incontinence) 및 당뇨병성 신경증(diabetic neuropathy)과 관련된 통증의 치료를 위한 신경 뉴런 탈감작제로 개발되고 있다. RTX는 이러한 강력한 활성을 갖음에도 불구하고 천연 원료로부터 얻은 것이기 때문에 이용성에 한계가 있고, 그 자체의 복잡한 구조로 인해 대량합성은 거의 불가능하여 상업성 면에서 문제점을 안고 있다. 그러므로 RTX의 약리작용단을 포함하는 간단한 구조의 화합물은 RTX와 같은 강력한 효현제 활성을 가지면서 간편한 합성으로 상업적으로 용이하게 개발할 수 있음에 착안하여, 본 발명자는 좀더 유효한 바닐로이드 수용체 효현작용을 갖는 RTX 유도체 개발에 착수한 결과, VR1의 캡사이신 결합사이트에 작용할 수 있는 가설적인 약리작용단 모형을 제시하고 있다. 이 모형에 근거한 기본적인 약리작용단으로는 4-히드록시-3-메톡시페닐, C₂₀-에스테르기, C₃-케토기 및 오르토펜기의 특성을 포함하는 구조단으로서, 강력한 바닐로이드 수용체를 합성한다(Ki values of 19nM and 11nM). 또한 후근신경절(dorsal root ganglia)에서 캡사이신 결합사이트에 RTX 특이 결합은 [³H]RTX로 나타내어진다. [³H]RTX 화합물은 수용체로서 캡사이신보다 약 280 내지 480-겹(fold)을 더 가지고 있으며, 하기한 구조식 화합물에 A 내지 C 구역의 구조식을 나타낸다. 본 발명은 3-아실옥시-2-벤질프로필 일부분을 가지는 C-구역의 이소디세노일(isodecenoyl) 일부분을 포함한다.

<8> 【화학식 1】



<9> 본 발명의 화합물군들은 바닐로이드 수용체 효현제 및 길항제를 찾아내기 위해 진행중인 프로그램으로부터 산출된 것으로서, 잠재적 효현제 및 바닐로이드 수용체에 대해 높은 친화성을 갖는 N-(3-아실옥시-2-벤질프로필)-N'-(4-히드록시-3-메톡시벤질)티오우레아, A-구역의 구조적 변경을 통해서 얻어진다. 캡사이신의 일반적 구조에 관한 연구는 4-페놀릭 히드록시기 가 신진대사 변이성에 중대한 약리작용기로서 작용함을 나타낸다. 본 발명자는 잠재적 길항제로서 등량 치환된 페놀릭 OH기는 강력한 친화성을 유지할 것으로 여겨 대사능력을 변경하였으며 리간드의 생물학적 특이성도 완화하였다. 알킬설포닐아미도기는 알킬설포닐아미드의 NH기가 페놀릭 OH기와 밀접한 근접성을 보이므로 페놀릭 OH기의 생물학적 동질 이성체로서 이용된다(두 화합물 모두 $pK_a=9$). 수용체 사이트에 알킬설포닐아미드의 수소결합된 NH-부분은 결합길이 및 결합각에 있어 페놀릭 OH기와 거의 유사하다. 결과적으로 잠재적 길항제로서 페놀릭 OH기의 알킬설포아미도기로의 동질 이성체 치환은 높은 결합 친화성을 가지는 일련의 길항제를 제공한다.

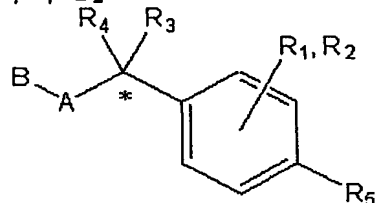
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <10> 본 발명의 목적은 강력한 바닐로이드 수용체 길항제로서 유용한 신규 화학구조의 바닐로이드계 화합물을 제공하고자 한다.

【발명의 구성】

- <11> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 강력한 바닐로이드 수용체 길항제로서 유용한 하기 일반식(I)으로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공한다.

<12> 【화학식 2】



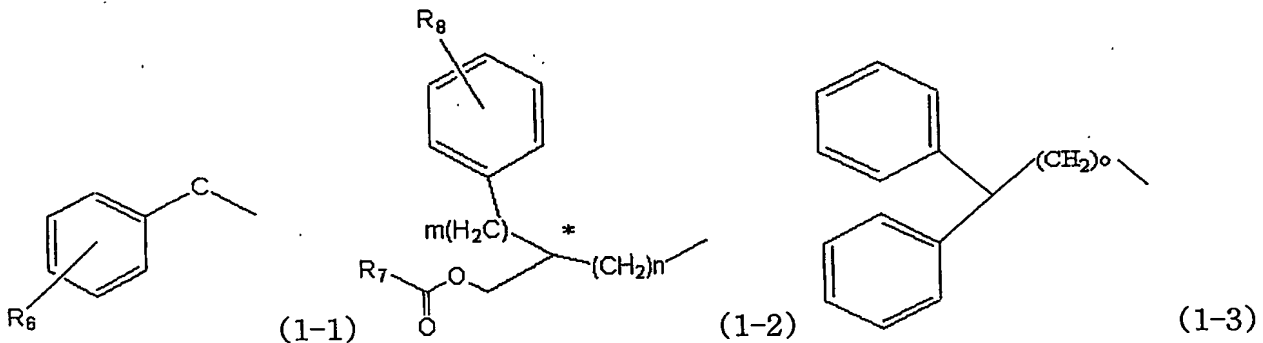
(I)

- <13> 상기 식에서,
- <14> A는 CONH, NHCO, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH이며,
- <15> R₁, R₂는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 저급 알킬아민, C₁-C₃ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, C₁-C₆ 알킬에스테르기, C₁-C₆ 알킬아미드, 헤테로환이며,
- <16> R₃, R₄는 H, 히드록시, 아민기, C₁-C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,
- <17> * 표시는 부제탄소를 의미하며,

<18> R_5 는 NHSO_2CH_3 , 히드록시, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 로부터 선택된 기이며;

<19> B는

<20>



<21> 중에서 선택된 기이며,

<22> 상기 식 중 m , n , o 은 1 내지 3의 정수, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{10} 치환기는 각각 독립적으로 하나 이상의 수소원자, 할로겐원자, C_1 내지 C_6 직쇄 또는 가지상 알킬기이고, C는 C_1 내지 C_5 알킬기, 알케닐 또는 알키닐기로부터 선택된 기이며;

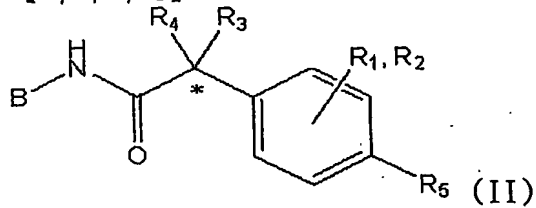
<23> * 표시는 부제탄소를 의미한다.

<24> 또한 본 발명은 일반식(I)에 포함되는 화합물군들로서 하기 일반식(II), (III), (IV) 및 일반식(V)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공한다.

<25> 이하 구체적으로 설명하면,

<26> 본 발명은 상기 일반식(I) 치환기 정의 중의, A가 NHCO 인 하기 일반식(II)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공하는데:

<27> 【화학식 3】



<28> 상기 식에서, R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 저급 알킬아민, C_1-C_3 알콕시, 카르복실산이고, 히드록사믹 산, C_1-C_6 알킬아미드, 헤테로환이며,

<29> R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, C_1-C_6 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

<30> * 표시는 부제탄소를 의미하고,

<31> B는 상기 일반식 (1)에서 정의된 (1-1) 내지 (1-3)에서 선택된 치환기로부터 선택된 치환기이다.

<32> 일반식 (II) 화합물군으로는 하기와 같은 화합물들을 포함한다.

<33> N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-니트로페닐)프로판아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-아미노페닐)프로판아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로판아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[2-(4-t-부틸페닐)에틸]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(4-클로로페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-(3,3-디페닐프로필)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(3,3-디페
 닐-2-프로페닐)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-(4-비페닐메틸)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸
 벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(4-t-부틸벤
 질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, 2-[3-플루오로-4-(
 메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아미드, 2-[3-
 플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아
 미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]
 프로피온아미드, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아
 미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클로로-4-(메
 틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클
 로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프

102 044552

출력 일자: 2004/7/9

로피온아미드, N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

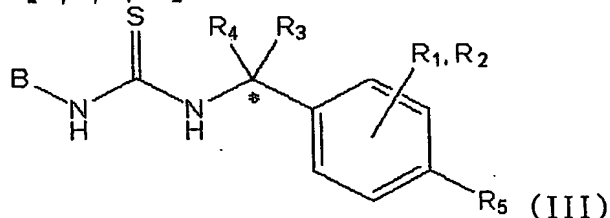
N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산, 2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산, 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-

(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드,
 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드,
 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산, 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산, 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산,
 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드,
 N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드,
 N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드를 포함한다.

<34> 또한 본 발명은 상기 일반식 (I)의 치환기 정의 중의, A는 NHCSNH인 하기 일반식 (III)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공하는데:

<35> 【화학식 4】



<36> 상기 식에서, R₁, R₂는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C₁-C₃ 알콕시, 카르복실산, 히드록시산, C₁-C₆ 알킬에스테르기, C₁-C₆ 알킬아미드, 헤테로환이고,

<37> R₃, R₄는 H, 히드록시, 아민기, C₁-C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

<38> * 표시는 부제탄소를 의미하고,

<39> R₅는 NHSO₂CH₃, 히드록시, OCH₂CH₂NH₂로부터 선택된 기이며,

<40> B는 일반식 (1)에서 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기로부터 선택된 치환기이다.

<41> 일반식 (III) 화합물군으로는 하기와 같은 화합물들을 포함한다.

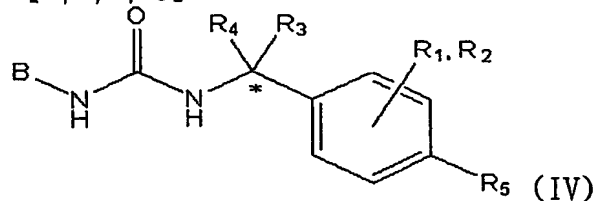
<42> 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-카르복시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)

페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우
 레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우
 레아, N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}
 티오우레아, N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐
]에틸}티오우레아, N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미
 노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포
 니아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N'
 -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥
 시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[(2R)-2-(3,4-디메틸
 벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-[(2S)-2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐
]에틸}티오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포닐아
 미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루
 오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프
 로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-(디메
 틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티
 오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포
 니아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N'
 -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,

N -[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]- N' -{[(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N -[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]- N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아,
 N -[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]- N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아, N -[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]- N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아, N -[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]- N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]프로필}티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-메틸프로필}티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐](페닐)메틸}티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-페닐에틸}티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아, N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아,
 N -(4-t-부틸벤질)- N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아 화합물.

<43> 또한 본 발명은 상기 일반식 (I) 치환기 정의 중의, A가 NHCONH인 하기 일반식 (IV)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공하는데:

<44> 【화학식 5】



<45> 상기 식에서,

<46> R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C_1-C_3 알콕시, 카르복실산, C_1-C_6 알킬에스테르기, C_1-C_6 알킬아미드, 헤테로환이고,

<47> R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, C_1-C_6 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

<48> * 표시는 부제탄소를 의미하고,

<49> R_5 는 $NHSO_2CH_3$, 히드록시, $OCH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택된 기이며,

<50> B는 일반식 (1)에서 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기로부터 선택된 기이다.

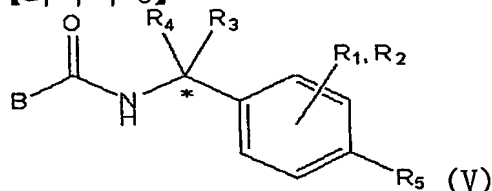
<51> 일반식 (IV) 화합물군으로는 하기와 같은 화합물들을 포함한다.

<52> N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}우레아,

N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}우레아 화합물.

<53> 또한 본 발명은 상기 일반식 (I) 치환기 정의 중의, A가 CONH인 하기 일반식 (V)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공하는데:

<54> 【화학식 6】



<55> 상기 식에서,

<56> R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C_1 - C_3 알콕시, 카르복실산, C_1 - C_6 알킬에스테르기, C_1 - C_6 알킬아미드, 헤테로환이고,

<57> R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, C_1 - C_6 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

<58> * 표시는 부제탄소를 의미하고,

<59> R_5 는 $NHSO_2CH_3$, 히드록시, $OCH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택된 기이며,

<60> B는 일반식 (1)에서 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기로부터 선택된 기이다.

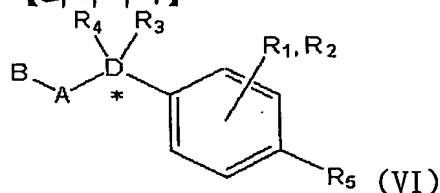
<61> 일반식 (V) 화합물군으로는 하기와 같은 화합물들을 포함한다.

<62> N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-tert-부틸페닐)아세트아미드,
 N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-tert-부틸페닐)프로판아미드,
 N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-tert-부틸페닐)-2-프로펜아미드,
 N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)프로판아미드, N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로펜아미드, N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-클로로페닐)프로펜아미드, N-(1-[3-플루오로-4-(메

틸설폰아미노)페닐]에틸}-3-(4-클로로페닐)-2-프로펜아미드, N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)부탄아미드 화합물.

<63> 또한, 본 발명은 강력한 바닐로이드 수용체 길항제로서 유용한 하기 일반식(VI)으로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공한다.

<64> 【화학식 7】



<65> 상기 식에서,

<66> D는 탄소원자 또는 질소원자이며,

<67> A는 CONH, NHCO, NHCS, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH이며,

<68> R₁, R₂는 H, 할로겐 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C₁-C₃ 알콕시, 카르복실산, C₁-C₆ 알킬에스테르기, C₁-C₆ 알킬아미드, 헤테로환이며,

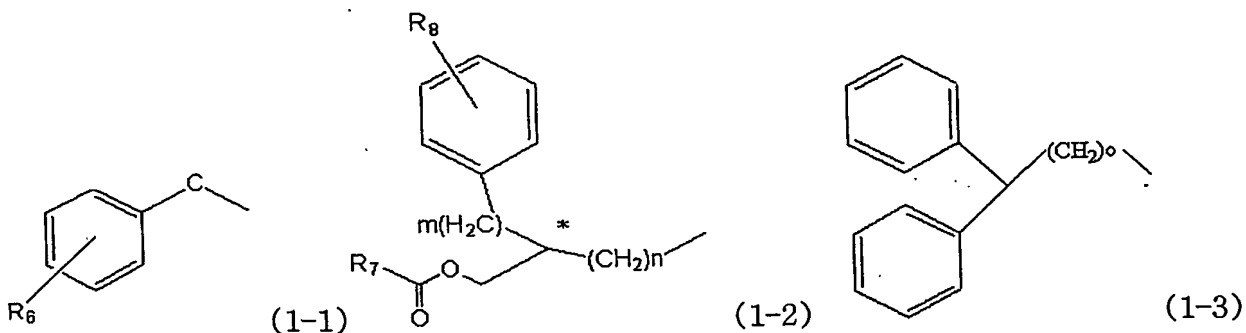
<69> R₃, R₄는 H, 히드록시, 아민기, C₁-C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

<70> * 표시는 부제탄소를 의미하고,

<71> R₅는 NH₂SO₂CH₃, 히드록시, OCH₂CH₂NH₂로부터 선택된 기이며,

<72> B는

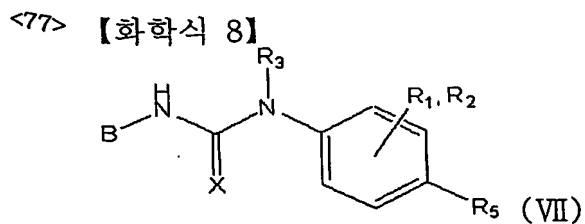
<73>



<74> 중에서 선택된 기이며,

<75> 상기 식 중 m , n , o 은 1 내지 3의 정수, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{10} 치환기는 각각 독립적으로 하나 이상의 수소원자, 할로젠원자, C_1 내지 C_6 직쇄 또는 가지상 알킬기이고, C 는 C_1 내지 C_5 알킬렌기, 알케닐 또는 알키닐기로부터 선택된 치환기로부터 선택된 치환기이다.

<76> 또한 본 발명은 상기 일반식(VI) 치환기 정의 중에서, D 가 질소원자이며, A 가 NHCS인 하기 일반식 (VII)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체를 제공한다.



<78> 상기 식에서,

- <79> R_5 는 NHSO_2CH_3 이고,
- <80> R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, 카르복실산, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬에스테르기, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미드, 헤테로환이며,
- <81> R_3 는 H, 히드록시, 아민기, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고 단 동시에 수소원자가 아니며,
- <82> X는 산소원자 또는 황원자이며,
- <83> B는 상기 일반식 (1)에서 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기로부터 선택된 기이다.
- <84> 상기 일반식 (VII) 화합물로는 N-(4-tert-부틸벤질)-N' -[4-(메틸설포닐아미노)페닐]티오우레아를 포함한다.
- <85> 상기 일반식 (I) 내지 (VII)로 표기되는 본 발명의 화합물들은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물로 제조될 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산 (free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 화합물 중의 산 또는 알코올 (예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.
- <86> 이 때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술포산, *p*-톨루엔술포산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타

르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등을 사용할 수 있다.

<87> 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

<88> 상기의 일반식(I) 내지(VII) 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 일반식(I) 내지(VII)의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성기의 염을 포함한다. 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염이 포함되며, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 하이드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르테이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

<89> 또한, 상기의 일반식(I) 내지(VII)의 화합물은 비대칭 중심을 가지므로 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 일반식(I) 내지(VII)의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 R 또는 S형 입체 이성질체 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 한

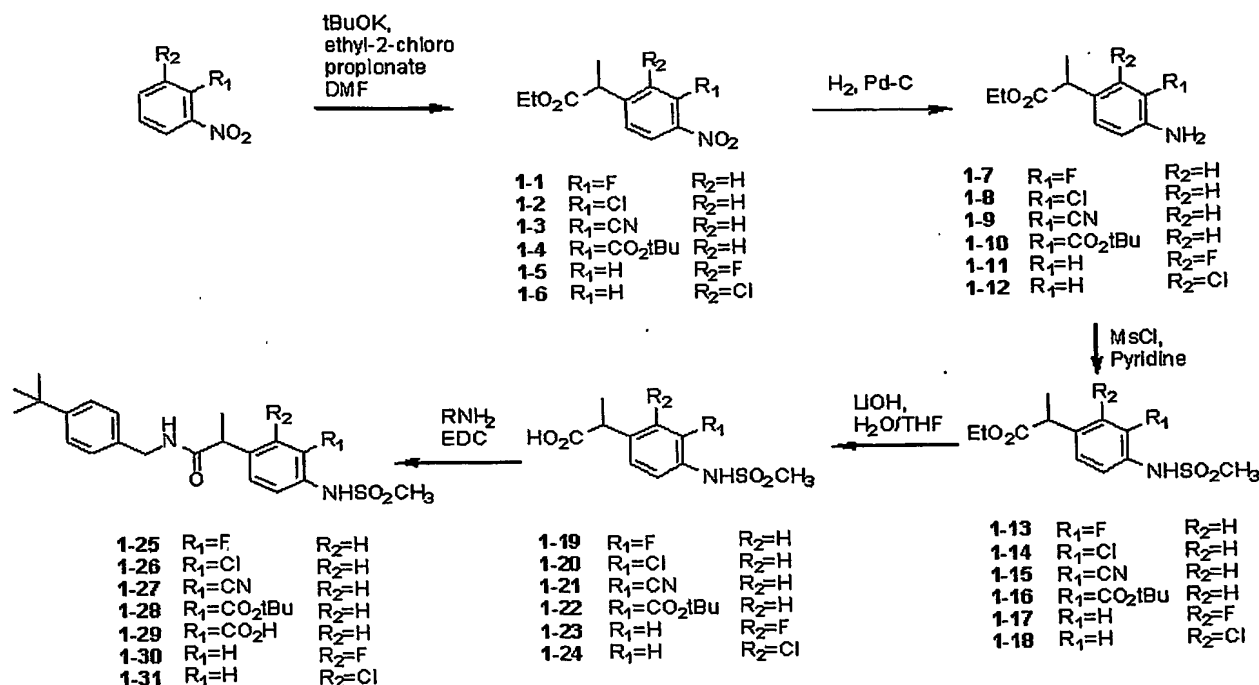
다. 본 발명은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물의 용도를 포함하며, 당업계에서 알려진 이성질체의 분리 방법이나 제조과정을 포함한다.

<90> 본 발명의 다른 목적은 상기 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다. 하기의 반응식들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로 다른 화합물들은 당업자들에 의해 숙지된 시약 및 출발물질의 적당한 변화에 의해 제조될 수 있다.

<91> 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물을 제조하는 방법은 하기 반응식 1 내지 25에 기재된 바에 의해 설명되어진다.

<92> 예를 들어, 일반식 (I) 화합물의 A치환기가 NHCO 인 일반식 (II)인 화합물들 중 R_1 , R_2 에 치환체가 있고, R_3 가 알킬기이고, R_4 가 수소인 화합물은 하기 반응식 1 기재된 반응에 의하여 수득될 수 있다.

<93> 【반응식 1】
Scheme 1



<94> 출발물질로 개개의 R₁ 및 R₂ 치환기를 갖는 니트로벤젠 화합물 및 에틸-2-클로로프로피오네이트와 같은 에틸-2-할로젠프로피오네이트 혼합물을 DMF의 용매하에 교반하여 녹인 포타슘-t-부톡사이드와 같은 금속염알콕사이드 용액에 0℃ 내지 실온에서 적가하면서, 3 내지 30분, 바람직하게는 10분간 교반하여 반응을 수행하였다. 1N-염산과 같은 산으로 반응을 중지하고 물로 희석한 후, 디에틸에테르로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척, 건조 및 진공농축하여 얻어진 잔사를 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로써, 페닐환의 4위치 알킬화반응을 통하여 에틸 2-(3-할로-4-니트로페닐)프로피오네이트 중간체 화합물(1-1 내지 1-6)을 수득하는 제 1단계;

<95> 상기 제1 단계에서 얻은 프로피오네이트 유도체 및 메탄올과 같은 저급 알콜에 용해시킨 10% 팔라듐-활성탄(Pd-C)와 같은 환원제를 수소화반응(hydrogenation)을 시키고 여과하여 그 여과물을 감압건조하였다. 얻어진 잔사를 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로써,

에틸 2-(4-아미노-3-할로페닐)프로피오네이트 화합물(1-7 내지 1-12)을 수득하는 니트로기를 아민기로 환원시키는 제2단계;

<96> 상기 제 2 단계에서 얻은 에틸 2-(4-아미노-3-할로페닐)-프로피오네이트 및 피리딘 용매 하에 용해시킨 설폰할로젠물, 바람직하게는 메탄설폰닐클로라이드를 교반하여 물로 세척하고 얻어진 잔사를 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로서, 에틸2-[3-할로-4-(메틸설폰아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-13 내지 1-18)을 수득함을 포함하는 설폰화시키는 제 3단계;

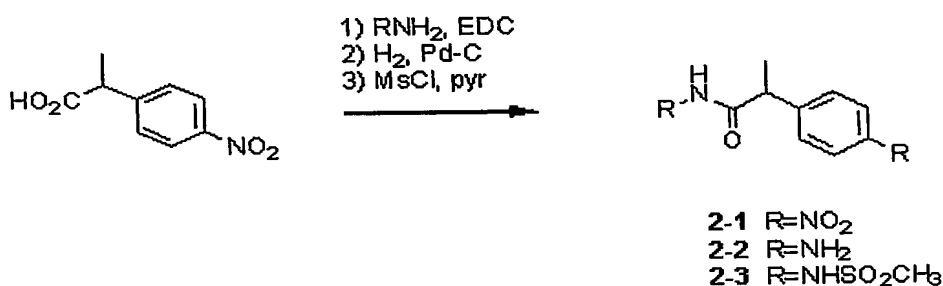
<97> 상기 제 3단계에서 얻은 에틸 2-[3-할로-4-(메틸설폰아미노)페닐]프로피오네이트를 물 및 THF 혼합용매 녹인 후 수산화리튬(Lithium hydroxide)과 같은 수산화금속 화합물을 적가하여, 교반한 후 1N-염산용액같은 산용액으로 산성화하고 유기층을 추출, 건조하여 2-[3-할로-4-(메틸설폰아미노)페닐]프로피온 산 화합물과 같은 카르복실산 화합물(1-19 내지 1-24)을 수득하는 에스테르기를 가수분해하는 단계를 포함하는 제 4단계;

<98> 상기 제 4단계에서 얻은 2-[3-할로-4-(메틸설폰아미노)페닐]프로피온산 화합물에 및 4-tert-부틸벤질아민과 같은 아민화합물에 메틸렌클로라이드에 녹인 EDC 용액을 적가하여 0℃ 내지 실온에서 교반하여 여과, 농축한 다음, 얻어진 잔사는 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로서, 산과 아민화합물을 커플링반응시킴으로서 목적하는 B치환기가 (1-1)인 일반식 (II)으로 표기되는 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2 또는 3-치환기-4-(메틸설폰아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-25 내지 1-31)을 제조할 수 있다.

<99> 일반식 (I) 화합물의 A치환기가 NHCO인 일반식 (II)인 화합물들 중 R_1 , R_2 모두 수소원자이고, R_3 가 메틸기, R_4 가 수소인 화합물은 하기 반응식 2의 기재된 반응에 의하여 수득될 수 있다.

<100> 시판되는 2-(4-니트로페닐)피로피온 산을 해당되는 아민과 축합하여 화합물(2-1)을 만든 후, 니트로기를 환원하여 아민화합물(2-2)를 만든다. 최종적으로 아민을 메틸설폰화하여 최종 화합물(2-3)을 제조할 수 있다.

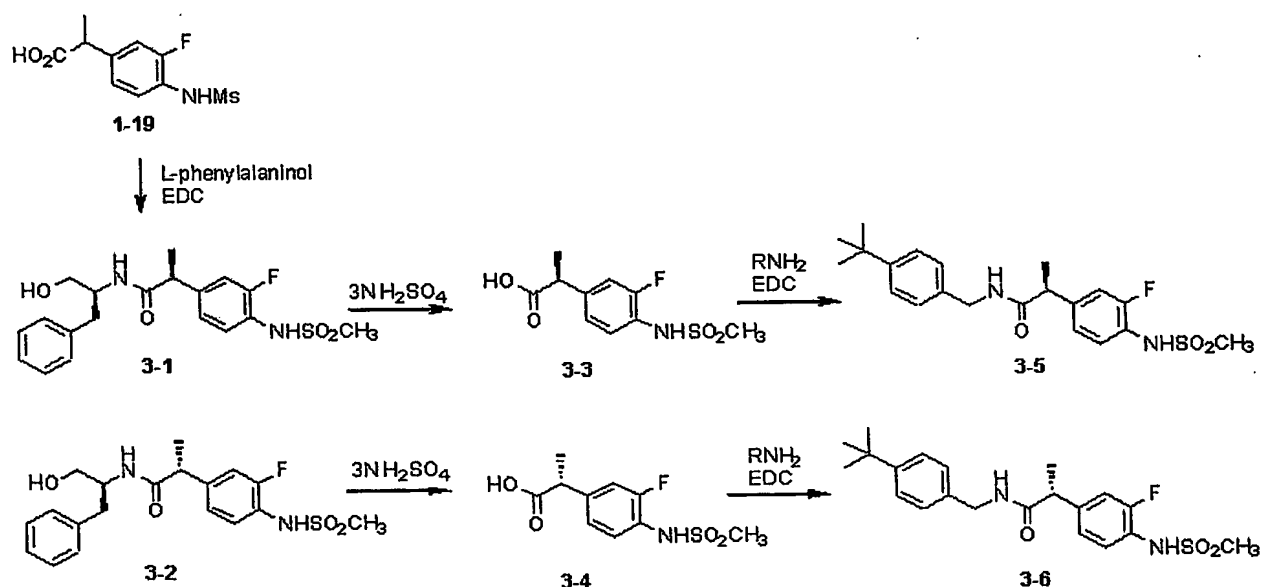
<101> 【반응식 2】
Scheme 2



<102> 또한 일반식 (II) 화합물의 에난티오머(Enantiomer), 광학이성체 (stereoisomer), 디아스테레오머(Diastereomer) 등의 광학이성체(optical isomer)는 치환기 내에 부제탄소를 갖는 B 치환기의 종류 및 상기 반응식 1의 제4단계에서 얻은 카르복실산 화합물의 부제탄소 존재유무에 따라 다수의 이성체들을 분리할 수 있는데,

<103> 예를 들어, 하기 반응식 3 및 4에 기재된 바와 같이,

104> 【반응식 3】
Scheme 3

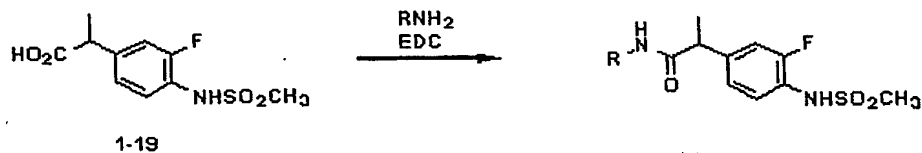


<105> 상기 반응식 1의 제4단계에서 얻은 카르복실산 화합물(1-19)에 L-페닐알라나놀과 EDC를 가해 아미드체(3-1)를 제조한 후, 황산 등과 같은 강산으로 가수분해시킴으로써 특정한 R체(3-3) 또는 S체(3-4)이성체를 제조한 후에 B 치환기가 (1-1)인 일반식 (II) 화합물들의 R형(3-5) 또는 S형(3-6) 광학이성질체를 수득할 수도 있다.

<106> B치환기가 (1-1) 및 (1-3)인 일반식 (II) 화합물은 하기 반응식 4에 도시한 바와 같이, 상기 반응식 1의 제4단계에서 얻은 카르복실산 화합물에 B치환기에 따른 적절한 치환기를 갖는 아민기 및 EDC와 반응함으로써 수득할 수 있다.

107> 【반응식 4】

Scheme 4

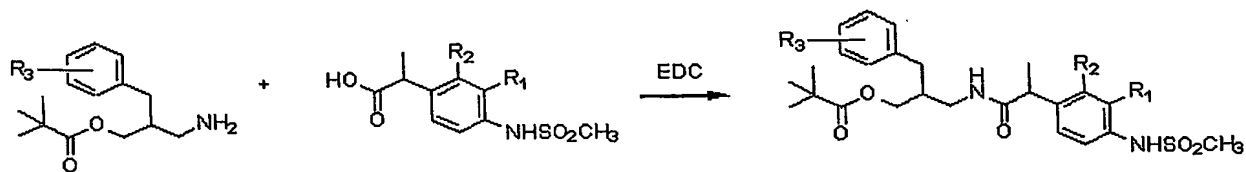


- 4-1 4-*t*-butyl
 4-2 3-(3,4-dimethylphenyl)propyl-*rac*
 4-3 3-(3,4-dimethylphenyl)propyl-*R*
 4-4 3-(3,4-dimethylphenyl)propyl-*S*
 4-5 3-(3,4-dimethylphenyl)-2-propenyl
 4-6 3-(4-chlorophenyl)propyl
 4-7 3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl
 4-8 3,3-diphenylpropyl
 4-9 3,3-diphenyl-2-propenyl
 4-10 4-biphenylmethyl

<108> B치환기가 (1-2) 인 일반식 (II) 화합물은 하기 반응식 5에 도시한 바와 같이, 상기 반응식 1의 제4단계에서 얻은 카르복실산 화합물에 B치환기에 따른 적절한 치환기를 갖는 아민기 및 EDC와 반응함으로써 수득할 수 있다.

<109> 【반응식 5】

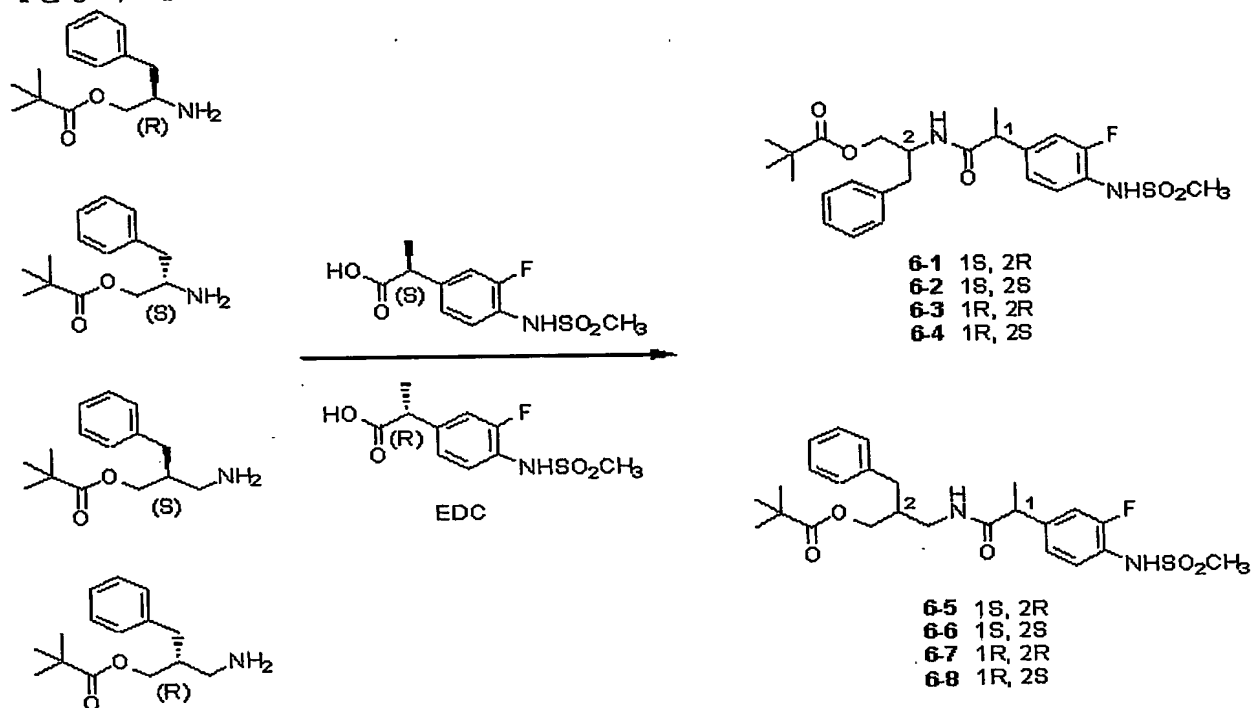
Scheme 5



- | | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| 5-1 | R ₁ =H | R ₂ =H | R ₃ =3,4-Me ₂ |
| 5-2 | R ₁ =H | R ₂ =H | R ₃ =4- <i>t</i> -Bu |
| 5-3 | R ₁ =F | R ₂ =H | R ₃ =3,4-Me ₂ |
| 5-4 | R ₁ =F | R ₂ =H | R ₃ =4- <i>t</i> -Bu |
| 5-5 | R ₁ =OCH ₃ | R ₂ =H | R ₃ =3,4-Me ₂ |
| 5-6 | R ₁ =OCH ₃ | R ₂ =H | R ₃ =4- <i>t</i> -Bu |
| 5-7 | R ₁ =Cl | R ₂ =H | R ₃ =3,4-Me ₂ |
| 5-8 | R ₁ =Cl | R ₂ =H | R ₃ =4- <i>t</i> -Bu |

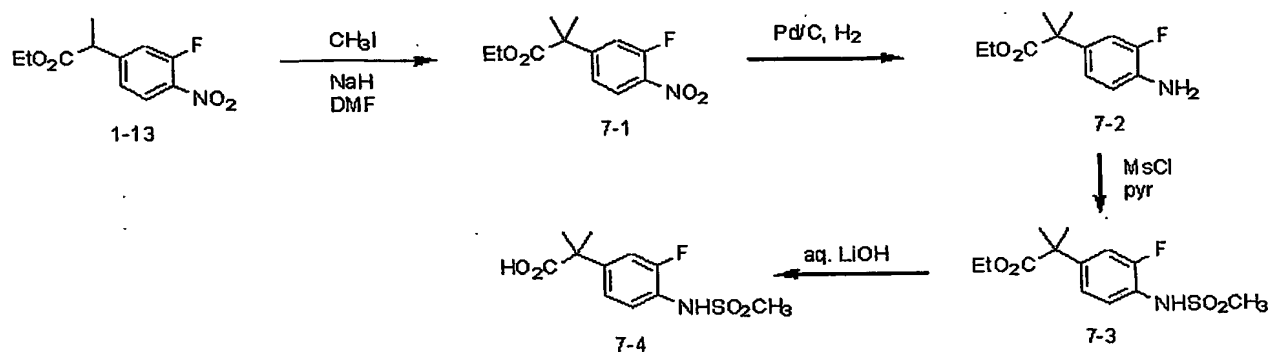
- 10> B치환기가 광학이성체 (1-2)을 갖는 일반식 (II) 화합물은 하기 반응식 6에 도시한 바와 같이, 상기 반응식 1의 제4단계에서 얻은 카르복실산 화합물에 B치환기에 따른 적절한 치환기를 갖는 아민기 및 EDC와 반응함으로써 수득할 수 있다.

111> 【반응식 6】



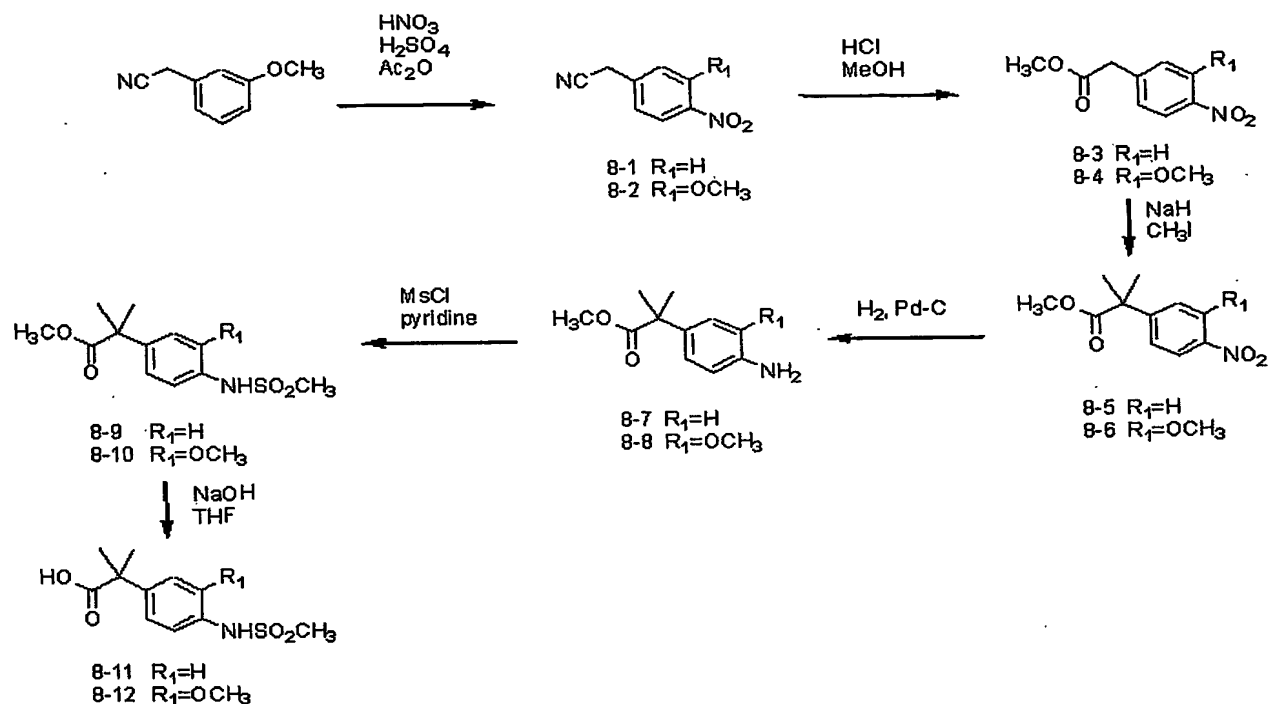
- <112> 2 위치 부제탄소의 존재로 (R) 또는 (S)형을 갖는 B 치환기가 (1-2)인 B-NH₂를 상기 반응식 1의 제4단계에서 얻은 (R)체 또는 (S)체의 카르복실산 중간체 화합물(1-19)을 EDC 존재하에 반응시킴으로써 다양한 광학활성을 갖는 (1S, 2R), (1S, 2S), (1R, 2R), (1R, 2S)형의 광학이성체를 수득할 수 있다.

- <113> 또한, R₃ 및 R₄ 치환기 모두 저급알킬기인 화합물은 하기 반응식 7 및 반응식 8에 의해 제조되며 예를 들어, R₁, R₂가 모두 할로젠인 경우 하기 반응식 7에 기재된 바와 같이,

114> 【반응식 7】
Scheme 7

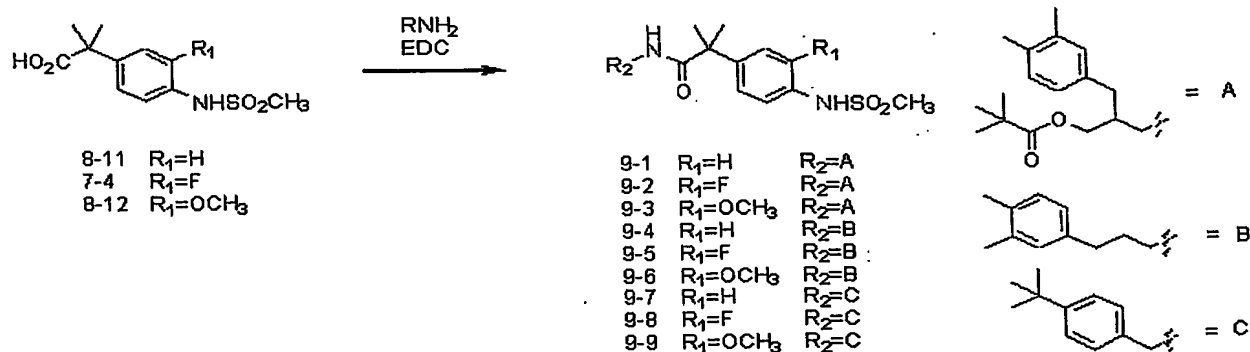
<115> 예를 들어, 메틸요오드와 같은 적당한 알킬화제를 DMF 용매 및 소듐하이드리드와 같은 수소화금속염 존재하에 반응시킨 후 생성된 중간체(7-1)을 제조한 후에 상기 반응식 1의 제 2 단계 내지 4의 단계를 수행함으로써 R_3 및 R_4 치환기 모두가 수소가 아닌 일반식 (II) 화합물들을 제조할 수 있다.

<116> 또한 R_3 및 R_4 치환기 모두 메틸이고, R_1 , R_2 가 저급알콕시기 또는 수소인 경우 하기 반응식 8에 기재된 바와 같이,

117> 【반응식 8】
Scheme 8

<118> 또한 R_3 및 R_4 치환기 모두 메틸이고, A가 NHCO 인 경우의 일반식(V) 갖는 화합물은 하기 반응식 9에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

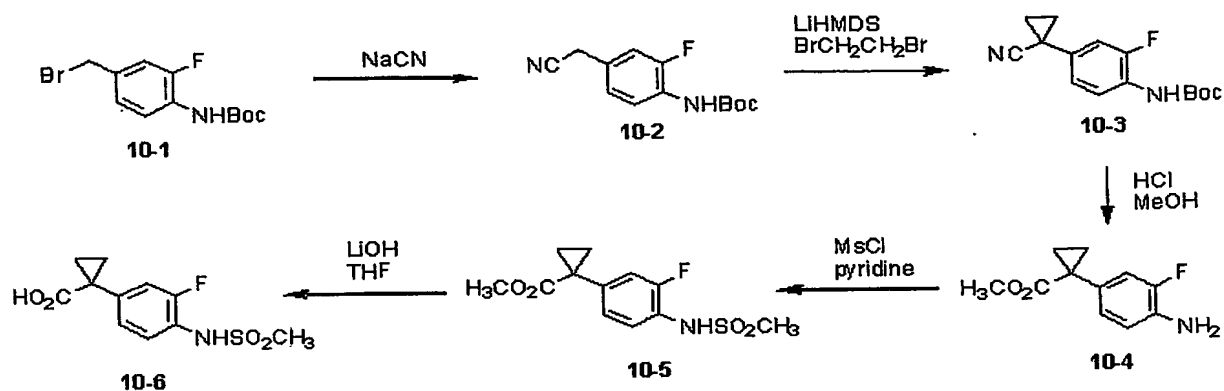
19> 【반응식 9】
Scheme 9



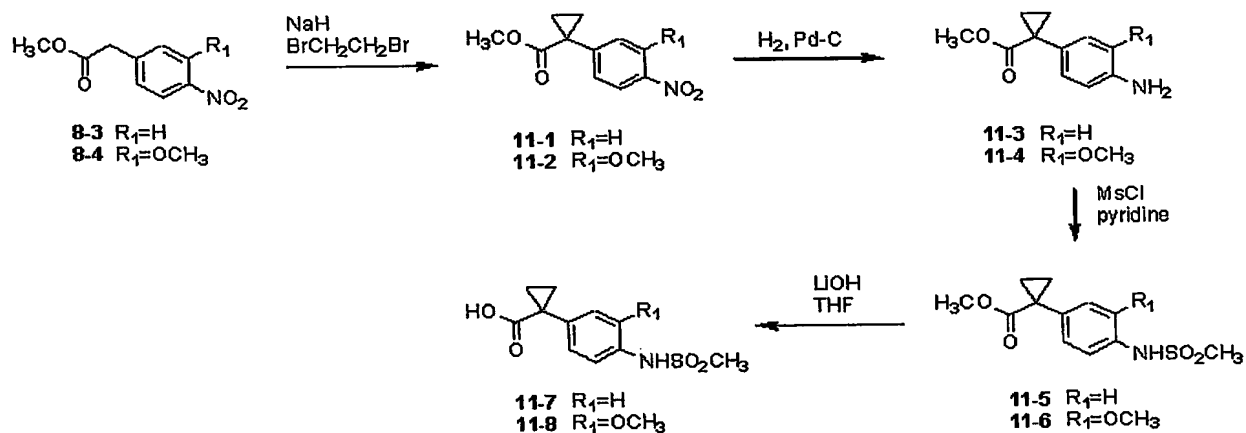
120> 카르복실산 화합물(8-11, 7-4, 8-12)에 적절한 R 치환기를 갖는 아민 및 EDC를 가하여 A가 NHCO경우의 일반식(V) 화합물을 제조할 수 있다.

121> 또한 R_3 및 R_4 치환기가 시클로알칸인 일반식 (II) 화합물들은 R_1 , R_2 가 할로젠인 경우는 예를 들어, 하기 반응식 10에 기재된 공정을 통하여 제조될 수 있고, R_1 , R_2 가 메톡시, 수소인 경우는 하기 반응식 11에 기재된 바와 같은 공정을 통하여 얻어진 카르복실산 제조중간체를 통하여 목적물질을 제조할 수 있는데,

122> 【반응식 10】
Scheme 10



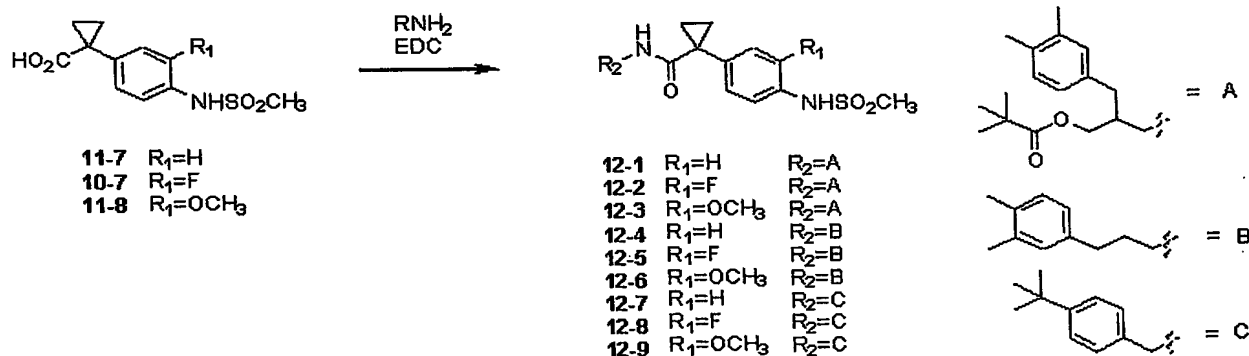
123> 【반응식 11】
Scheme 11



<124> 예를 들어, 1,2-디브로모에탄과 같은 디할로알칸 시약을 소듐하이드리드와 같은 수소화 금속염 존재하에 반응시킨 후 생성된 중간체(11-1, 11-2)를 제조한 후, 상기 한 바와 같은 환원, 메실화반응, 알킬화 반응을 통하여 제조할 수 있다.

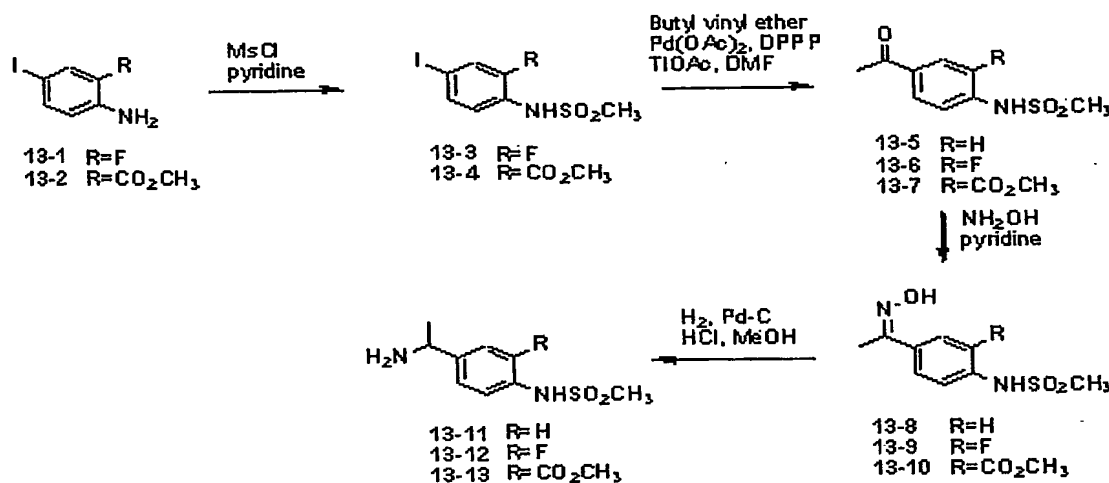
- 125> 또한, 여기에서 얻어진 카르복실산(11-7, 11-8)은 적절한 R 치환기를 갖는 아민과 EDC를 반응함으로써 하기 반응식 12에 기재된 바와 같은 R₃ 및 R₄ 치환기가 시클로알칸인 일반식 (II) 화합물들을 제조할 수 있다.

126> 【반응식 12】
Scheme 12



- <127> 또한 일반식 (I) 화합물중 R₃, R₄가 메틸기 및 수소이고, A치환기가 NHCSNH인 일반식 (III) 및 A치환기가 NHCONH인 일반식 (IV) 화합물들은 하기 반응식 13, 14 및 15에 기재된 반응에 의하여 수득될 수 있다.

128> 【반응식 13】
Scheme 13



<129> 출발물질로 4-요오드아민화합물을 피리딘용매에 녹여 메탄설폰닐클로라이드같은 설폰닐 화제를 적가하여 교반하였다. 얻어진 유기층은 추출, 건조하여 진공농축을 하였다. 얻어진 잔사는 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로서, 아민기를 설폰닐기로 환원시키는 반응을 통하여 설폰닐아민 유도체 (13-3 내지 13-4)를 제조하는 제 1단계;

<130> 상기 제 1단계에서 얻은 설폰닐아민 유도체 화합물을 DMF 녹인 용액에 금속아세테이트, 바람직하게는 팔라듐(II)아세테이트 또는 탈륨(I)아세테이트, 1,3-비스디페닐포스포피노프로판(DPPP) 및 부틸비닐에테르를 가하여 60℃ 내지 110℃에서, 5시간 내지 하루 동안 가열한 후, 반응혼합물을 0℃ 내지 실온으로 냉각시키고 10%-염산 같은 산용액을 적가하여 교반시키고 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석하여 염화암모늄수용액으로 세척하여 진공농축을 수행하여 얻어진 잔사는 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로서, 케톤체 화합물 (13-5 내지 13-7)를 수득하는 제 2단계;

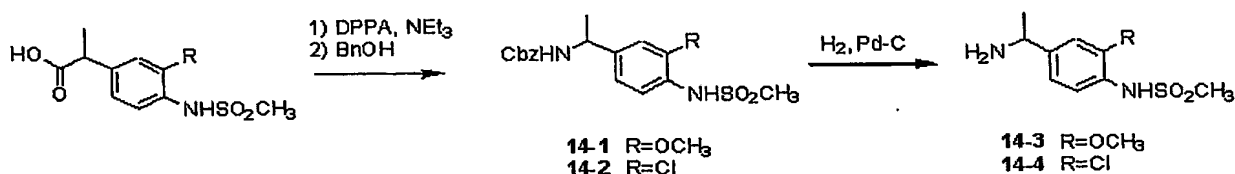
<131> 상기 제 2단계에서 얻은 케톤체 화합물 및 히드록실아민 할라이드산염을 피리딘용매에 녹인 다음 40℃ 내지 90℃에서, 바람직하게는 70℃에서, 30분 내지 5시간 동안 가열한 후, 반

응혼합물을 냉각시키고 회석하여 유기층을 추출하고 얻어진 잔사를 플래쉬 컬럼크로마토그래피 방법으로 정제함으로서, 옥심 유도체 화합물 (13-8 내지 13-10)을 수득하는 케톤기를 옥심기로 치환하는 제 3단계;

- <132> 상기 제 3단계에서 얻은 옥심 유도체 화합물 및 메탄올과 같은 저급 알콜에 용해시킨 10% Pd-C와 같은 환원제로 수소화반응을 수행하고 여과하여 그 여과물을 감압건조하여 얻어진 잔사를 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제함으로서, 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응을 통하여 아민 유도체 중간체 화합물 (13-11 내지 13-13)을 제조할 수 있다.

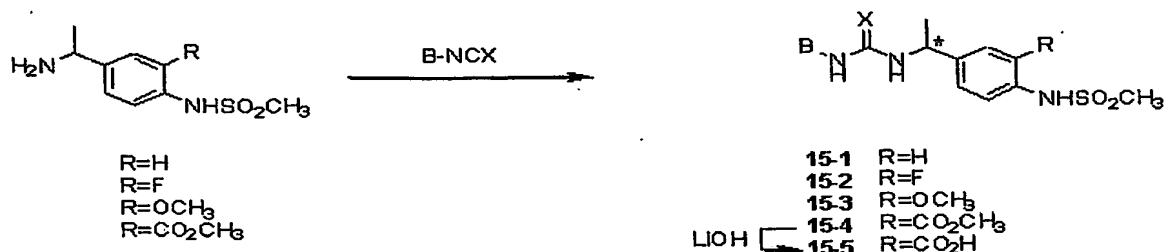
- <133> 또한 R₁, R₂치환기가 클로로, 메톡시인 화합물은 하기 반응식 14에 의해 제조된다.

<134> 【반응식 14】
Scheme 14



- <135> 또한 목적하는 일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물을 제조하기 위하여 하기 반응식 15에 기재된 바와 같이,

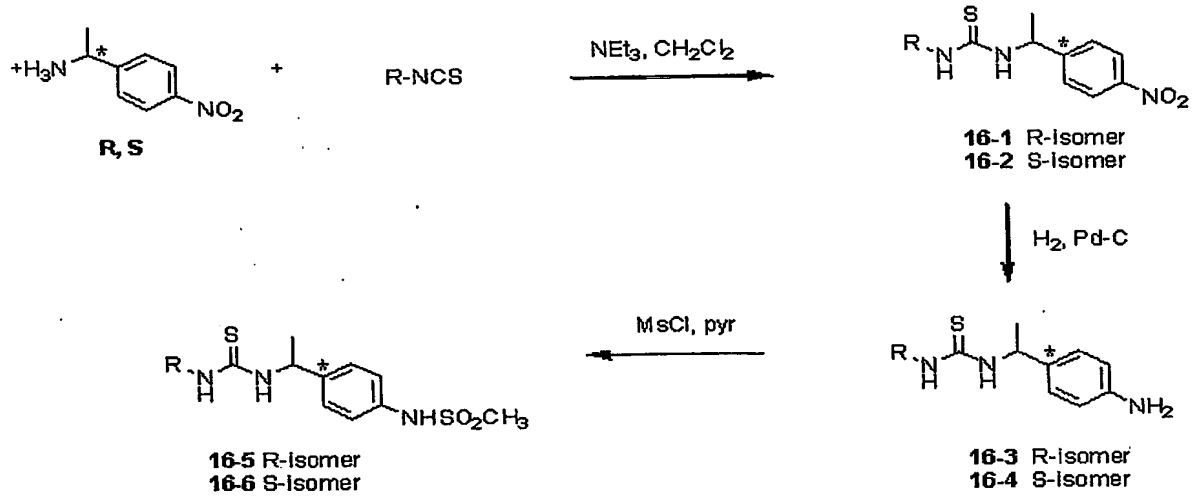
136> 【반응식 15】
Scheme 15

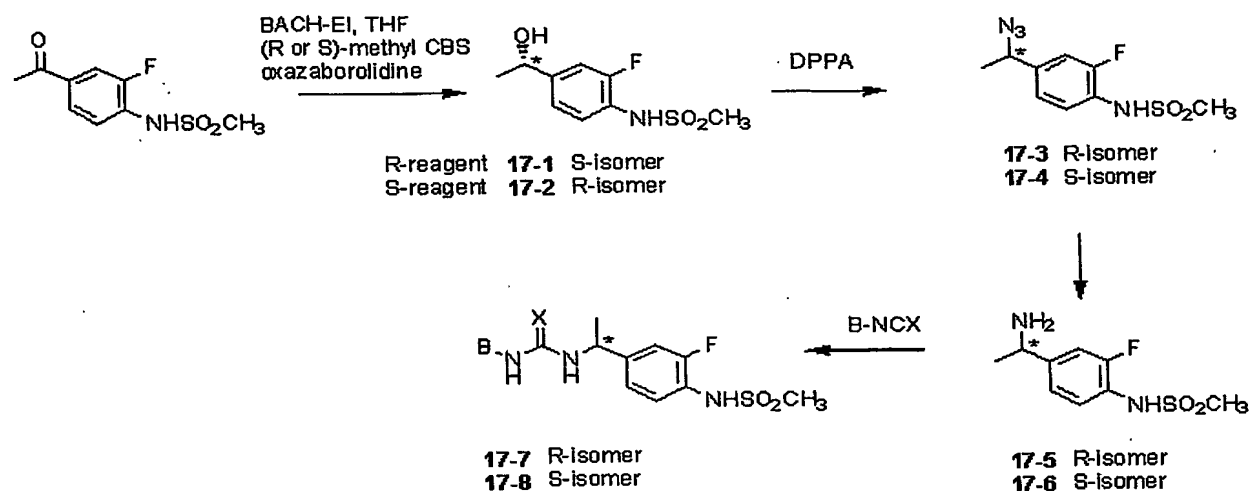


137> 상기 반응식 14에서 수득한 아민 화합물 및 일반식 (1)에서 정의된 (I-1) 내지 (I-3)의 다양한 B-치환체를 갖는 이소티오시아네이트(B-NCS)체 또는 (B-NCO)체 혼합물을 DMF 용매에 녹여 30분 내지 4시간, 바람직하게는 2시간 동안 0°C 내지 실온에서 교반하고 반응혼합물을 물로 희석하고 유기층을 추출, 건조하여 진공농축을 수행한 후, 얻어진 잔사를 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하는 커플링반응을 통하여, 목적하는 일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물 (15-1 내지 15-5, 18-1 내지 18-16, 19-5 내지 19-12, 23-1 내지 23-2)을 제조할 수 있다.

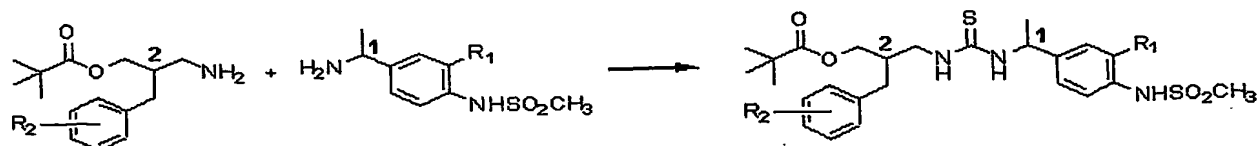
<138> 또한, 일반식 (III) 또는 일반식(IV)로 표기되는 화합물들의 광학이성체를 제조하기 위해서는 R_1 , R_2 가 모두 수소인 경우는 하기 반응식 16에 도시한 바와 같은 제조공정, R_1 , R_2 치환기가 할로젠인 경우는 하기 반응식 17 및 반응식 18에 도시된 바와 같은 제조공정 즉,

139> 【반응식 16】
Scheme 16



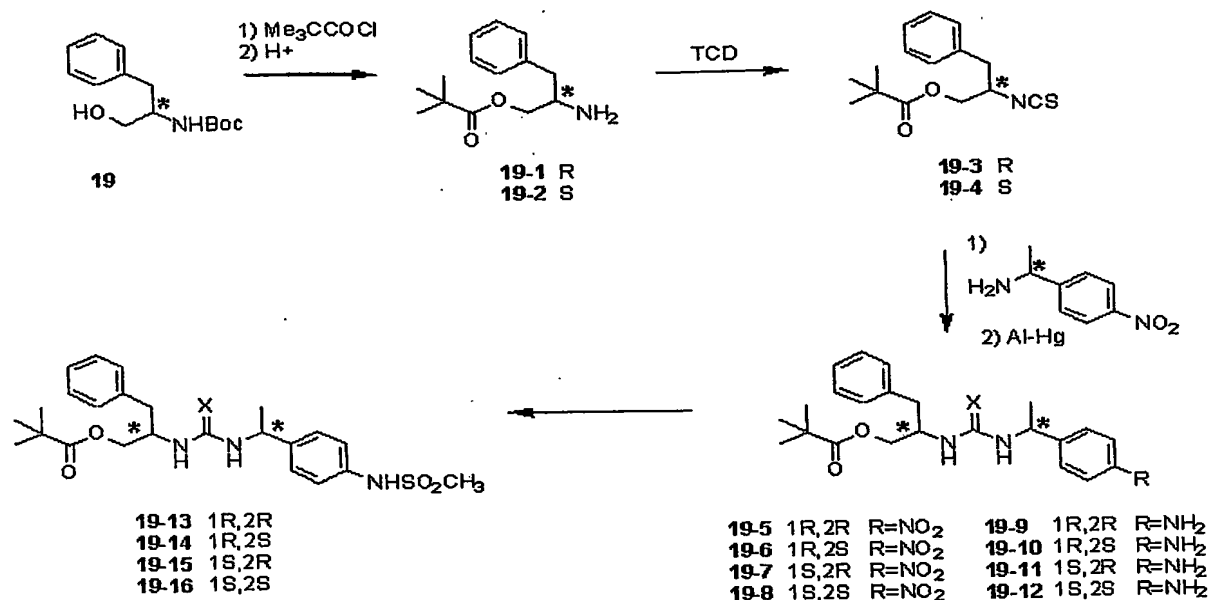
140> 【반응식 17】
Scheme 17

141> 3'-플루오로-4(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물을 THF 용매에 녹인 (R) 또는 (S)체의 α -메틸-CBS 옥사자보롤리딘(oxazaborolidine)과 BACH-EI(borane-N-ethyl-N-isopropylaniline complex)를 적가하면서 반응시킴으로서 (R) 또는 (S)체의 1-[3-플루오로설포닐아미노)페닐]에탄올 이성체를 (17-1 및 17-2) 제조한 후, 여기에 디페닐포스포릴 아지드(DPPA) 및 DBU를 가하여 (R) 또는 (S)체의 아지드체(17-3, 17-4)를 얻고, 여기에 알콜용매중에 팔라듐-활성탄과 같은 환원제를 가하여 아민체(17-5, 17-6)로 환원시킨 후, 상기 반응식 8과 동일한 과정을 수행하여 목적하는 (R) 또는 (S)체의 광학활성을 갖는 일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물 (17-7, 17-8)을 제조할 수 있다.

142> 【반응식 18】
Scheme 18

18-1	1R,2R	R ₁ =H	R ₂ =H
18-2	1R,2S	R ₁ =H	R ₂ =H
18-3	1S,2R	R ₁ =H	R ₂ =H
18-4	1S,2S	R ₁ =H	R ₂ =H
18-5	mixture	R ₁ =H	R ₂ =3,4-Me ₂
18-6	1R	R ₁ =H	R ₂ =3,4-Me ₂
18-7	1S	R ₁ =H	R ₂ =3,4-Me ₂
18-8	1R,2R	R ₁ =H	R ₂ =3,4-Me ₂
18-9	1R,2S	R ₁ =H	R ₂ =3,4-Me ₂
18-10	mixture	R ₁ =H	R ₂ =4- <i>t</i> -Bu
18-11	mixture	R ₁ =F	R ₂ =3,4-Me ₂
18-12	1R	R ₁ =F	R ₂ =3,4-Me ₂
18-13	1S	R ₁ =F	R ₂ =3,4-Me ₂
18-14	mixture	R ₁ =F	R ₂ =4- <i>t</i> -Bu
18-15	1R	R ₁ =F	R ₂ =4- <i>t</i> -Bu
18-16	1S	R ₁ =F	R ₂ =4- <i>t</i> -Bu

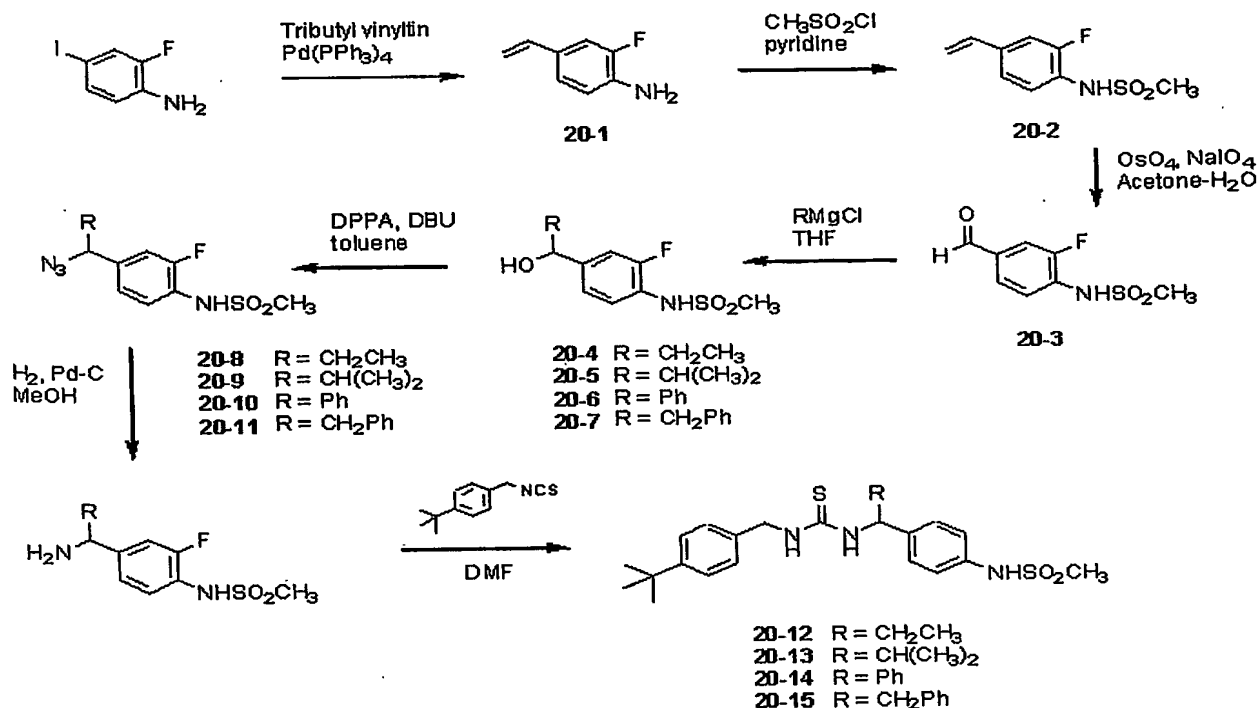
<143> 또한, B치환체가 (I-2) 형태의 일반식 (III) 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV) 우레아 유도체 화합물은 하기 반응식 19에 도시한 바와 같이,

[144] <반응식 19>
Scheme 19

[145] 출발물질로 알콜체(19)에 피파로일클로라이드(pivaloyl chloride) (Me₃CCOCl)체를 산성 하에서 반응시켜 아민체(19-1 및 19-2)를 제조한 후에 1,1-티오카보닐 디이미다졸(TCD)을 DMF 용매하에 반응시켜 이소티오시아네이트체(19-3, 19-4)를 수득한 후에, (R) 또는 (S)체의 α-메틸-4-니트로벤질 아민 염산염을 TEA와 같은 염기하에 반응시키고, 알루미늄-수은(Al-Hg)으로 환원한 후, 메실화하여 목적하는 다양한 광학활성을 갖는 (1S, 2R), (1S, 2S), (1R, 2R), (1R, 2S)형의 일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물들 (19-13 내지 19-16)을 제조할 수 있다.

<146> 또한, 반응식 13의 아민 유도체 중간체 화합물 (13-11 내지 13-13)은 하기 반응식 20에 도시한 바와 같이,

[반응식 20]
Scheme 20



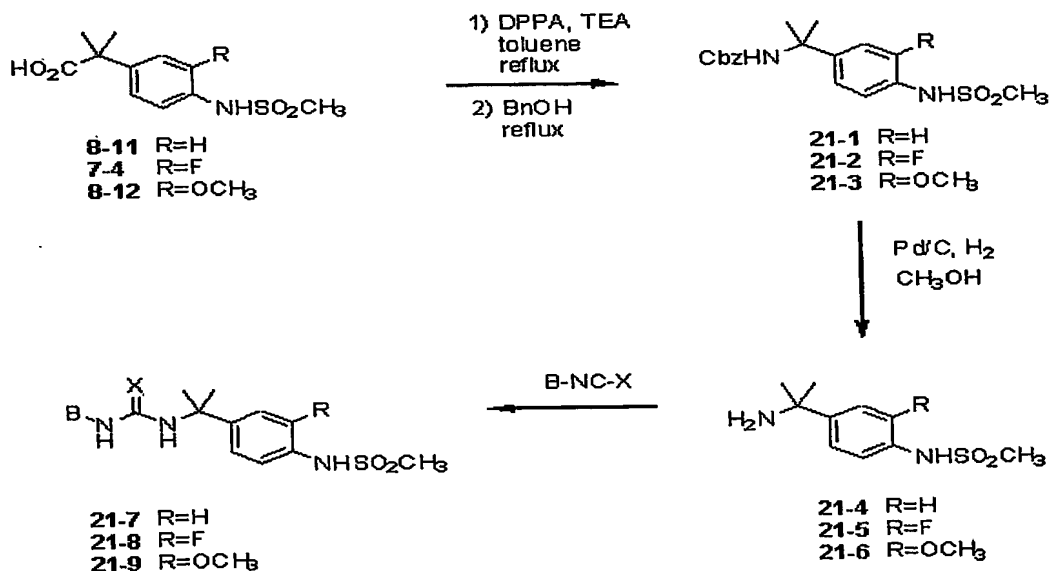
<148>

2-플루오로-4-아이오도아닐린에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 트리부틸비닐틴 (tributylvinyltin)을 촉매량의 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀과 함께 반응시켜 2-플루오로-4-비닐아닐린(21-1)을 얻고, 이 화합물을 피리딘 용매하에 메탄설폰일클로리드와 같은 설폰닐화제로 반응시켜 N-(2-플루오로-4-비닐페닐)메탄설폰아미드(20-2)를 제조한 후에 아세톤-물 용매하에 오스뮴 테트록사이드(osmium tetroxide) 및 소듐퍼아이오데이트(sodium periodate)로 산화시킴으로서 알데히드체(20-3)를 제조하고 이를 다시 그리그나드(Grignard) 시약으로 반응시켜 다양한 R 치환체를 갖는 알콜체(20-4 내지 20-7)를 제조하고, 이 알콜체에 DPPA(Diphenylphosphorylazide) 및 DBU(1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene)을 톨루엔 용매

조건하에 반응시켜 아지드체(20-8 내지 20-11)를 합성한 후, 팔라듐-탄소와 같은 환원제로 환원시켜 목적하는 아민 유도체 중간체 화합물 (13-11 내지 13-13)을 선택적으로 제조할 수도 있다.

149> 또한 일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물에서 R_3 , R_4 가 모두 메틸기인 경우, 하기 반응식 21에 도시한 바와 같이

150> 【반응식 21】
Scheme 21

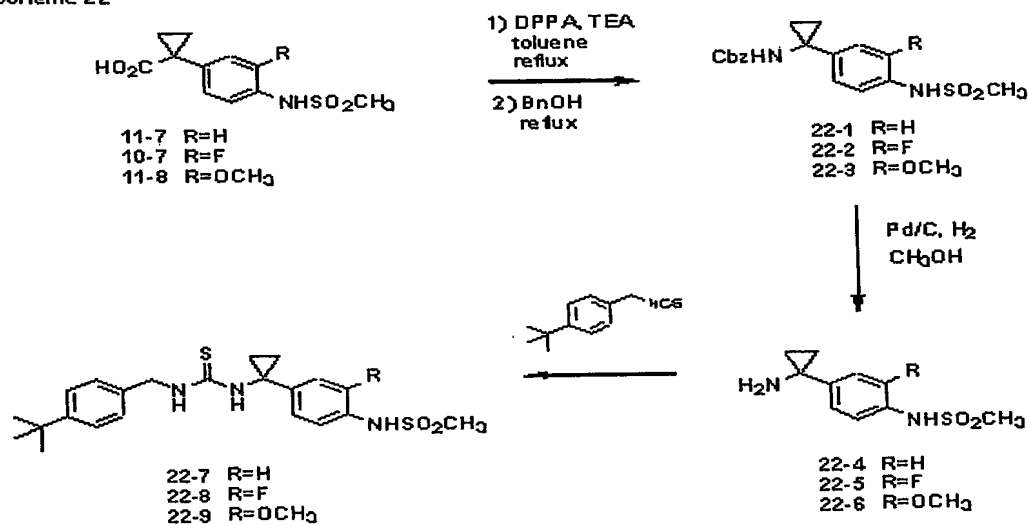


<151> 카르복실산 화합물(8-11, 7-4, 8-12)에 트리에틸렌아민(TEA)와 같은 염기 및 유기용매 존재하에 디페닐포스포릴 아자이드 및 분자체(molecular sieve)를 가하여 가열하고 이 혼합물에 다시 벤질알콜(BnOH)을 넣어 가열하는 쿠르티우스 반응 (Curtius Reaction)을 통하여 카바메이트체(21-1 내지 21-3)를 얻고 여기에 팔라듐-활성탄과 같은 환원제 및 수소기체하에 환원시킴으로서 아민체(21-4 내지 21-6)을 얻고 이를 상기 반응식 15와 같은 커플링 반응을 통하여

일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물을 또한 제조하는 것이 가능하다.

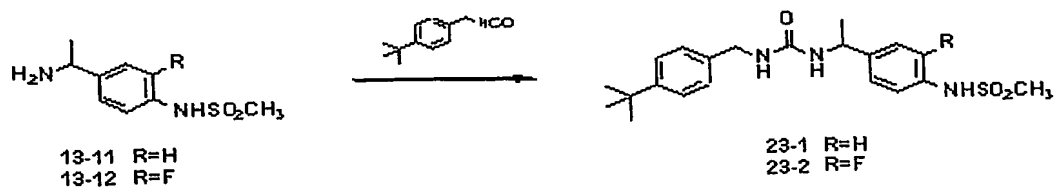
152> 또한 일반식 (III)의 티오우레아 유도체 또는 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물에서 R_3 , R_4 치환기가 시클로프로판기인 경우는 하기 반응식 22에 도시한 바와 같은 고정을 통하여 제조될 수 있으며,

153> 【반응식 22】
Scheme 22



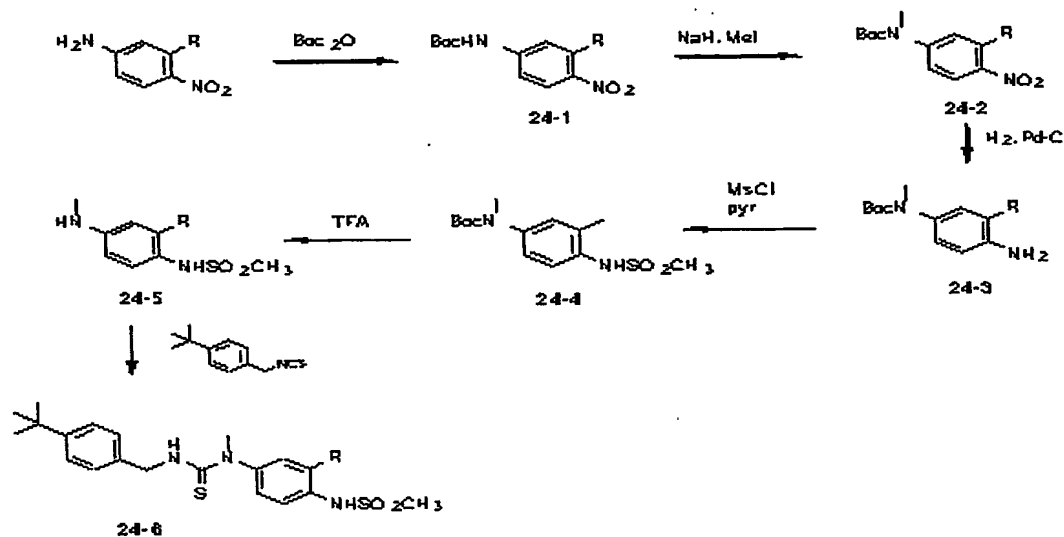
<154> 또한, 일반식 (IV)의 우레아 유도체 화합물에서 R_3 , R_4 가 메틸기, 수소인 경우는 하기 반응식 23에 도시한 바와 같은 제조공정을 통하여 제조될 수 있다.

<155> 【반응식 23】
Scheme 23



[56] 일반식 (VI) 화합물은 하기 반응식 24에 도시된 바와 같은 반응을 통하여 제조할 수 있는데,

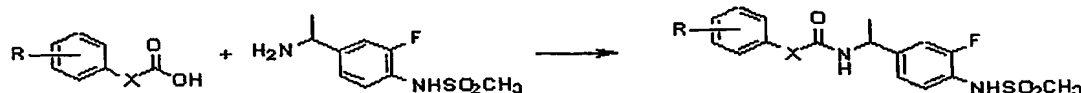
[57] 【반응식 24】
Scheme 24



[58] 예를 들어, BOC(t-Butoxycarbonyl)로 보호된 아민 화합물(24-1)을 메틸요오드로 메틸화하여 화합물(24-2)을 얻은 후, 니트로기를 환원 및 메틸설폰화하여 화합물(24-2)을 얻은 후, 산 조건하에 아민보호기를 제거한 후 상기에서 언급한 이소티오시아네이트체와의 축합반응에 의해 목적하는 화합물(24-6)을 제조할 수 있다.

[59] 또한, 일반식 (V)의 아미도 유도체에서 R₃, R₄가 메틸기, 수소인 경우는 하기 반응식 25에 도시한 바와 같이 상기 반응식 15와 같은 일반적 축합반응에 의해 제조가능하다.

160> 【반응식 25】
Scheme 25



25-1	X=CH ₂	R=4-t-Bu
25-2	X=(CH ₂) ₂	R=4-t-Bu
25-3	X=CH=CH(E)	R=4-t-Bu
25-4	X=(CH ₂) ₂	R=3,4-Me ₂
25-5	X=CH=CH(E)	R=3,4-Me ₂
25-6	X=(CH ₂) ₂	R=4-Cl
25-7	X=CH=CH(E)	R=4-Cl
25-8	X=(CH ₂) ₃	R=3,4-Me ₂

<161> 본 발명의 또 다른 목적은 활성성분으로써 통증을 완화시키는데 유효한 양의 상기 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 함유하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

<162> 본 발명의 다른 목적은 활성성분으로써 통증을 완화시키는데 유효 활성 성분으로 상기 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액을 함유하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

<163> 또한, 본 발명은 상기 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 소염 및 진통의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

<164> 마찬가지로, 본 발명은 상기 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 급박성 요실금 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

<165> 본 발명의 소염, 진통 또는 요실금용 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물을 0.0001 ~ 10중량%, 바람직하게는 0.001 ~ 1중량%의 양으로 포함한다.

<166> 본 발명의 일반식 (I) 내지 (VII) 화합물과 함께 사용할 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액으로 예를 들면, 본 발명의 화합물은 주사 용액의 제조에 통상적

으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 적당한 담체로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 이소프로필미리스테이트 등이 있다. 국소 적용을 위해서는 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.

167> 본 발명의 화합물을 활성성분으로 하는 약학 조성물은 다음과 같은 질환 치료 및 예방에 사용될 수 있다.

168> 1) 치료후 신경통(posttherpetic neuralgia), 당뇨병성 신경병증, 유방절제후 통증 증후군(postmastectomy pain syndrome), 절단부 통증(stump pain), 반사교감신경계 영양장애(reflex sympathetic dystrophy), 삼차신경의 신경통(trigeminal neuralgia), 경구 신경병증 통증(oral neuropathic pain), 골관절염 (osteoarthritis), 루마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 섬유근육통 (fibromyalgia), 켈랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 지각이상성 대퇴신경통(meralgia paraesthetica), 버닝 마우스 증후군(burning mouth syndrome)에 의한 통증의 완화,

<169> 2) 양측 말초성 신경장애(bilateral peripheral neuropathy)에 의한 처치 곤란한 통증과 같은 통증의 개선,

<170> 3) 건선(psoriasis), 혈액투석(hemodialysis), 물 유래 소양증(aquagenic pruritus), 전정성 소외염(vulvar vestibulitis), 지각이상성 배통(notalgia paraesthetica), 팔요골소양증(brachioradial pruritus), 만선 단순성 태선(Lichen simplex chronicus)에 기인한 가려움증의 완화,

171> 4) 비강내 적하의 형태로 군발성두통(cluster headache), 혈관신경성비염 (vasomotor rhinitis) 또는 다년성알러지성비염(perennial allergic rhinitis)의 치료,

172> 5) 방광내 용액의 형태로 방광과민증 또는 척추 압박근 반사이상항진 (spinal detrusor hyperreflexia)의 치료이다.

173> 본 발명의 화합물은 진통과 항염증 활성을 갖고, 본 발명의 약학 조성물은 급성, 만성, 염증성 또는 신경병적 통증을 완화시키거나 경감시키는데, 염증의 억제 또는 급박성 요실금 치료에 사용될 수 있다.

174> 이하, 제형방법 및 부형제를 설명하지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다.

175> 본 발명의 화합물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

176> 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리쓰리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

177> 본 발명의 화합물은 일반적인 식염수, 5% 텍스트로스와 같은 수용성 용매 또는 식물성 오일, 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산 에스테르 또는 프로필렌글리콜과 같은 비수용성 용매에 화합물을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시켜 주사제로 제형화될 수 있다. 본

발명의 제형은 용해제, 등장화제(isotonic agents), 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 종래의 첨가제를 포함할 수 있다.

- 178> 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 환제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- 179> 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물은 1일 0.0001~100 mg/체중kg으로, 바람직하게는 0.001~100 mg/체중kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.
- 180> 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명은 급성, 만성, 염증성 또는 신경병적 통증의 치료, 방광과민증 및 과민성 대장증후군의 치료, 신경변성 질환의 치료 또는 신경성 피부질환, 피부, 눈, 점막의 자극에 대한 예방, 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- 181> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.
- 182> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

183> 실시예 1. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드
(1-25, KMJ-372)의 제조

184> 단계 1-1. 에틸 2-[3-플루오로-4-니트로페닐]프로피오네이트 화합물(1-1, SU-654) 제조

185> 출발물질로 2-플루오로-니트로벤젠 10mM 및 에틸-2-클로로프로피오네이트 10mM 혼합물을 DMF 20ml에 교반하여 녹인 포타슘-t-부톡사이드 20mM용액에 0℃에서 적가하면서, 10분간 교반하여 반응을 수행하였다. 1N-염산으로 반응을 중지하고 물로 희석한 후 디에틸에테르로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:10) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 황색 오일상의 에틸 2-(3-플루오로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-1)을 수득하였다(수율 68%).

186> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.02 (dd, 1 H), 7.2-7.3 (m, 2 H), 4.14 (m, 2 H), 3.78 (q, 1 H), 1.52 (d, 3 H), 1.22 (t, 3 H)

187> 단계 1-2. 에틸 2-(4-아미노-3-플루오로페닐)프로피오네이트 화합물(1-7, SU-656) 제조

188> 상기 단계 1-1에서 얻은 2-(3-플루오로-4-니트로페닐)프로피오네이트(1-1) 5mM 및 30ml 에탄올에 용해시킨 10% 팔라듐-활성탄(Pd-C) 500mg을 1시간 동안 수소가스하에 수소화반응(hydrogenation)을 시키고 셀라이트로 여과하였다. 그 여과물을 감압건조하고 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:4) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로

마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 에틸 2-(4-아미노-3-플루오로페닐)프로피오네이트 화합물(1-7)을 수득하였다(수율 94%).

<189> ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.96 (dd, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.58 (q, 1 H), 3.45 (bs, 2 H), 1.43 (d, 3 H), 1.20 (t, 3 H)

<190> 단계 1-3. 에틸 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-13, SU-658)

제조

<191> 상기 단계 1-2에서 얻은 에틸 2-(4-아미노-3-플루오로페닐)-프로피오네이트 화합물(1-7) 4mM 및 10ml 피리딘에 용해시킨 메탄설포닐클로라이드 6mM을 10분 동안 0℃에서 교반하였다. 얻어진 유기층을 물로 세척하고 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:2) 혼합용매 조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 에틸 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-13)을 수득하였다 (수율 91%).

<192> 녹는점: 81℃

<193> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 7.0-7.1 (m, 2 H), 6.55 (bs, 1 H), 4.12 (m, 2 H), 3.68 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H), 1.22 (t, 3 H)

<194> 단계 1-4. 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19, SU-660/SU-540)

의 제조

<195> 상기 단계 1-3으로부터 얻은 에틸 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-13) 2mM을 30mL 물 및 THF 혼합용매(1:2) 녹인 후 수산화리튬(Lithium hydroxide) 6mM을 적가하여, 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 물과 메틸렌클로라이드(CH_2Cl_2)로 희석한 다음, 1N-염산용액으로 산성화하여 수회에 걸쳐 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물과 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켜 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사는 디에틸이더와 n-헥산으로 재결정하여 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)를 수득하였다(수율 97%).

<196> 녹는점: 120℃

<197> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.1-7.15 (m, 2 H), 6.60 (bs, 1 H), 3.73 (q, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H)

<198> 단계 1-5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-25, KMJ-372)의 제조

<199> 상기 단계 1-4로부터 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온산 화합물(1-19) 10 mM 및 4-t-부틸벤질아민 12 mM에 메틸렌클로라이드 20 mL에 녹인 EDC 12 mM을 적가하여 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과 후 농축한 다음, 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-25)을 수득하였다(수율 78%).

<200> 녹는점: 52-54°C

<201> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48 (t, 1 H), 7.32 (bd, 2 H), 7.1-7.2 (m, 4 H), 6.73 (bs, 1 H), 5.83 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.52 (q, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.50 (d, 3 H), 1.29 (s, 9 H)

<202> MS(FAB) m/z 407 (MH⁺)

<203> 실시예 2. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 (1-26, KMJ-470)의 제조

<204> 단계 2-1. 에틸 2-[3-클로로-4-니트로페닐]프로피오네이트 화합물(1-2, KMJ-436) 제조

<205> 출발물질로 2-클로로-니트로벤젠을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 같은 물성치를 갖는 노란오일상의 에틸 2-[3-클로로-4-니트로페닐]프로피오네이트 화합물(1-2)를 수득하였다(수율 60%).

<206> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.77 (q, 1 H), 1.53 (d, 3 H), 1.24 (t, 3 H)

<207> 단계 2-2. 에틸 2-[4-아미노-3-클로로페닐]프로피오네이트 화합물(1-8, KMJ-446) 제조

<208> 출발물질로 에틸 2-[3-클로로-4-니트로페닐]프로피오네이트(1-2)를 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란오일상의 에틸 2-[4-아미노-3-클로로페닐]프로피오네이트 화합물(1-8)를 수득하였다 (수율 74%).

209> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20 (d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 4.00 (bs, 2 H), 3.56 (q, 1 H), 1.44 (d, 3 H), 1.21 (t, 3 H)

<210> 단계 2-3. 에틸 2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-14, KMJ-450)

제조

<211> 출발물질로 에틸 2-[4-아미노-3-클로로페닐]프로피오네이트 화합물(1-8)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색오일상의 에틸 2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-14)을 수득하였다 (수율 90%).

<212> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.78 (bs, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 3.67 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H), 1.23 (t, 3 H)

<213> 단계 2-4. 2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-20, KMJ-466) 제조

<214> 출발물질로 에틸 2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-14)를 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 적색고체상의 2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-20)을 수득하였다 (수율 92%).

<215> ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.19 (bs, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.91 (bs, 1 H), 3.72 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H)

<216> 단계 2-5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물

(1-26, KMJ-470) 제조

<217> 출발물질로 2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-20)를 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여 하기 물성치를 갖는 흰색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-26)을 수득하였다 (수율 68%).

<218> 녹는점: 126-129°C

<219> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.34 (bd, 2 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.14 (bd, 2 H), 6.75 (bs, 1 H), 5.68 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.50 (q, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<220> MS(FAB) m/z 423 (MH^+)

<221> 실시예 3. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 (1-27)의 제조

<222> 단계 3-1. 에틸 2-(3-시아노-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-3) 제조

<223> 출발물질로 2-시아노-니트로벤젠을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 물성치를 갖는 에틸 2-(3-시아노-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물 (1-3)을 수득하였다.

<224> MS (FAB) m/z 249 (MH^+)

225> 단계 3-2. 에틸 2-(4-아미노-3-시아노페닐)프로피오네이트 화합물 (1-9) 제조

226> 출발물질로 2-(3-시아노-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-3)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 하기 물성치를 갖는 에틸 2-(4-아미노-3-시아노페닐)프로피오네이트 화합물(1-9)을 수득하였다.

227> MS (FAB) m/z 219 (MH^+)

228> 단계 3-3. 에틸 2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-15) 제조

229> 출발물질로 에틸 2-(4-아미노-3-시아노페닐)프로피오네이트 화합물(1-9)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 하기 물성치를 갖는 에틸 2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-15)을 수득하였다.

230> MS (FAB) m/z 297 (MH^+)

231> 단계 3-4. 2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물 (1-21) 제조

232> 출발물질로 에틸 2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-15)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 하기 물성치를 갖는 2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물 (1-21)을 수득하였다.

233> MS (FAB) m/z 269 (MH^+)

234> 단계 3-5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물 (1-27) 제조

235> 출발물질로 2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-21)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-27)을 수득하였다.

236> MS (FAB) m/z 414 (MH^+)

237> 실시예 4. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(1-28)의 제조

238> 단계 4-1. 에틸 2-(3-t-부톡시카르보닐-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-4) 제조

239> 출발물질로 2-t-부톡시카르보닐-니트로벤젠을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-1과 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 에틸 노란오일상의 2-(3-t-부톡시카르보닐-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-4)을 수득하였다 (수율 44%).

240> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.78 (q, 1 H), 1.53 (s, 9 H), 1.50 (d, 3 H), 1.19 (t, 3 H)

241> 단계 4-2. 에틸 2-[4-아미노-3-(t-부톡시카르보닐)페닐]프로피오네이트 화합물(1-10) 제조

242> 출발물질로 에틸 2-(3-t-부톡시카르보닐-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-4)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-2과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 무색오일상의 에틸 2-[4-아미노-3-(t-부톡시카르보닐)페닐]프로피오네이트 화합물(1-10)을 수득하였다 (수율 89%).

243> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.74 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 5.70 (bs, 2 H), 3.63 (q, 1 H), 1.62 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (d, 3 H), 1.26 (t, 3 H)

244> 단계 4-3. 에틸 2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물 (1-16) 제조

245> 출발물질로 에틸 2-[4-아미노-3-(t-부톡시카르보닐)페닐]프로피오네이트 화합물(1-10)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 무색오일상의 에틸 2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-16)을 수득하였다 (수율 99%).

246> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.66 (q, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H), 1.44 (d, 3 H), 1.19 (t, 3 H)

247> 단계 4-4. 2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-22) 제조

248> 출발물질로 에틸 2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-16)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-22)을 수득하였다.

249> ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.53 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 3.71 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.57 (s, 9 H), 1.48 (d, 3 H)

250> 단계 4-5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온
아미드 화합물 (1-28) 제조

251> 출발물질로 2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물 (1-22)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 흰색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-28)을 수득하였다 (수율 53%).

252> 녹는점: 75-77℃

253> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.33 (bd, 2 H), 7.13 (bd, 2 H), 5.74 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.55 (q, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 1.53 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

254> 단계 4-6. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(t-카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드
화합물(1-29) 제조

255> 출발물질로 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(t-부톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물 (1-28)을 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 흰색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(t-카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물 (1-29)을 수득하였다 (수율 75%).

256> 녹는점: 180-183℃

<257> ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.45 (bt, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.30 (bd, 2 H, Ar), 7.11 (bd, 2 H), 4.29 (bs, 2 H), 3.69 (q, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H), 1.27 (s, 9 H)

<258> 실시예 5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 (1-30, KMJ-708)의 제조

<259> 단계 5-1. 에틸 2-(2-플루오로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-5, KMJ-692) 제조

<260> 출발물질로 3-플루오로-니트로벤젠을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란오일상의 에틸 2-(2-플루오로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-5)을 수득하였다 (수율 36%).

<261> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.03 (dd, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 4.17 (q, 2 H), 4.08 (q, 1 H), 1.55 (d, 3 H), 1.23 (t, 3 H)

<262> 단계 5-2. 에틸 2-(4-아미노-2-플루오로페닐)프로피오네이트 화합물 (1-11, KMJ-700) 제조

<263> 출발물질로 에틸 2-(2-플루오로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물 (1-5)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색오일상의 에틸 2-(4-아미노-2-플루오로페닐)프로피오네이트 화합물(1-11)을 수득하였다 (96% 수율).

<264> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (t, 1 H), 6.41 (dd, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 4.12 (m, 2 H), 3.87 (q, 1 H), 3.64 (bs, 2 H), 1.43 (d, 3 H), 1.20 (t, 3 H)

265> 단계 5-3. 에틸 2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-17,

KMJ-704) 제조

266> 출발물질로 에틸 2-(4-아미노-2-플루오로페닐)프로피오네이트 화합물 (1-11)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 에틸 2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-17)을 수득하였다 (수율 92%).

267> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27 (t, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.96 (q, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H), 1.23 (t, 3 H)

268> 단계 5-4. 2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물 (1-23, KMJ-706) 제조

269> 출발물질로 에틸 2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-17)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 적색고체의 2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-23)을 수득하였다 (수율 86%).

270> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29 (t, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.82 (bs, 1 H), 4.02 (q, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H)

271> 단계 5-5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-30, KMJ-708) 제조

272> 출발물질로 2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온산 화합물(1-23)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기와 같은 물성치를 갖는 백색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물 (1-30)을 수득하였다 (수율 63%).

273> 녹는점: 111-113°C

274> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.3-7.38 (m, 3 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.15 (bd, 2 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.88 (bt, 1 H), 4.41 (ddd of AB, 2 H), 3.84(q, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

275> MS (FAB) m/z 407 (MH^+)

276> 실시예 6. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 (1-31, KMJ-698)의 제조

277> 단계 6-1. 에틸 2-(2-클로로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-6, KMJ-678) 제조

278> 출발물질로 3-클로로-니트로벤젠을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란오일상의 에틸 2-(2-클로로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-6)을 수득하였다 (수율 28%).

279> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.26 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 4.27 (q, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 1.55 (d, 3 H), 1.23 (t, 3 H)

280> 단계 6-2. 에틸 2-(4-아미노-2-클로로페닐)프로피오네이트 화합물(1-12, KMJ-682) 제조

281> 출발물질로 2-(2-클로로-4-니트로페닐)프로피오네이트 화합물(1-5)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란오일상의 에틸 2-(4-아미노-2-클로로페닐)프로피오네이트 화합물 (1-12)을 수득하였다 (수율 97%).

282> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.08 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 4.07 (q, 1 H), 3.69 (bs, 1 H), 1.43 (d, 3 H), 1.21 (t, 3 H)

283> 단계 6-3. 에틸 2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-18, KMJ-688) 제조

284> 출발물질로 에틸 2-(4-아미노-2-클로로페닐)프로피오네이트 화합물 (1-12)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색오일상의 에틸 2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-18)을 수득하였다 (수율 89%).

285> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 4.1-4.2 (m, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H), 1.24 (t, 3 H)

286> 단계 6-4. 2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물 (1-24, KMJ-696) 제조

287> 출발물질로 에틸 2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-18)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를

갖는 적색고체상의 2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-24)을 수득하였다 (수율 84%).

<288> ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.24 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 4.02 (q, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 1.35 (d, 3 H)

<289> 단계 6-5. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-31, KMJ-698) 제조

<290> 출발물질로 2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온산 화합물(1-24)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(1-31)을 수득하였다 (수율 46%).

<291> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, 1 H), 7.34 (bd, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.15 (bd, 2 H), 7.07 (dd, 1 H), 5.88 (bt, 1 H), 4.40 (ddd of AB, 2 H), 3.84 (q, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<292> MS(FAB) m/z 423 (MH^+)

<293> 실시예 7. N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-니트로페닐)프로피온아미드(2-1, KMJ-738)의 제조

<294> 출발물질로 2-(4-니트로페닐)-프로피온 산 화합물을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 흰색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-니트로페닐)프로판아미드 화합물(2-1)을 수득하였다(수율 64%).

295> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.16 (dt, 2 H), 7.49 (dt, 2 H), 7.32 (dt, 2 H), 7.10 (dt, 2 H),
5.86 (bt, 1 H), 4.37 (ddd, 2 H), 3.64 (q, 1 H), 1.55 (d, 3 H), 1.29 (s, 9 H)

296> 실시예 8. N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-아미노페닐)프로피온아미드(2-2, KMJ-740)의 제조

297> 상기 실시예 7에서 얻은 N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-니트로페닐)프로판아미드 화합물
(2-1)을 출발물질로 하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하
기 물성치를 갖는 무색오일상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-아미노페닐)프로판아미드 화합물
(2-2)을 수득하였다 (수율 95%).

298> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31 (dt, 2 H), 7.05-7.1 (m, 4 H), 6.65 (dt, 2 H), 5.66 (bt, 1 H),
4.34 (ddd, 2 H), 3.66 (bs, 2 H), 3.49 (q, 1 H), 1.51 (d, 3 H), 1.29 (s, 9 H)

299> 실시예 9. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(2-3, KMJ-750)
의 제조

300> 상기 실시예 8에서 얻은 N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-아미노페닐)프로판아미드 화합물
(2-2)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물
성치를 갖는 흰색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로판아미드 화
합물(2-3)을 수득하였다 (수율 93%).

301> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32 (dt, 2 H), 7.27 (dt, 2 H), 7.18 (dt, 2 H), 7.11 (dt, 2 H),
6.96 (bs, 1 H), 5.73 (bt, 1 H), 4.38 (ddd, 2 H), 3.55 (q, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 1.52 (d,
3 H), 1.29 (s, 9 H)

302> MS (EI) m/z 388 (M^+)

303> 실시예 10. N-(4-tert-부틸벤질)-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(3-5, SU-824)의 제조

304> 단계 10-1. N-[(1S)-1-벤질-2-히드록시에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(3-1, SU-632-H)의 제조

305> 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산의 펜타플루오르 에스테르 화합물(1-19) 100mg(0.234mM) 및 메틸렌클로라이드 3ml에 녹인 L-페닐알라니놀(L-phenyl alaninol) 71mg(0.468mM)혼합용액을 3시간 동안 교반하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사는 2ml 메탄올로 용해시킨 후, 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(2:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-[(1S)-1-벤질-2-히드록시에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로판아미드 화합물(3-1)을 수득하였다(수득율 98%).

<306> 녹는점 = 150-153°C

<307> $[\alpha] = -20.36$ (c 1.00, MeOH)

<308> ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.36 (t, 1 H), 7.0-7.28 (m, 7 H), 4.07 (m, 1 H), 3.56 (q, 1 H), 3.48 (dd, 2 H), 2.9-3.0 (m, 4 H), 2.71 (dd, 1 H), 1.27 (d, 3 H)

<309> 단계 10-2. (2S)-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(3-3, SU-668) 제

조

- 310> 출발물질로 3N-황산 1ml에 녹인 N-[(1S)-1-벤질-2-히드록시에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로판아미드 화합물(3-1) 100mg(0.234mM) 및 1,4-디옥산 (1,4-dioxane) 1ml 혼합용액을 100℃에서 5시간동안 가열한 다음, 실온에서 냉각시키고 반응 혼합물을 물로 희석하여 메틸렌클로라이드로 수회에 걸쳐 추출하였다. 얻어진 유기층은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 진공농축을 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 (2S)-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(3-3)을 수득하였다(수율 73%).
- <311> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.68 (bs, 1 H), 3.73 (q, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H)
- <312> $[\alpha] = +29.76$ (c 1.00, CHCl_3)
- <313> 단계 10-3. N-(4-tert-부틸벤질)-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 (3-5, SU-824)의 제조
- <314> 상기 실시예 10-2에서 얻은 (2S)-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(3-3)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(3-5)을 수득하였다(수율 96%).
- <315> 녹는점: 52-54℃
- <316> $[\alpha] = +18.4$ (c 0.5, CHCl_3)

<317> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51 (t, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.06-7.2 (m, 4 H), 6.58 (bs, 1 H), 5.73 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.52 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<318> MS (FAB) m/z 407 (MH^+)

<319> 실시예 11. N-(4-tert-부틸벤질)-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(3-6, SU-834)의 제조

<320> 단계 11-1. N-[(1S)-1-벤질-2-히드록시에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(3-2, SU-632-L) 제조

<321> 상기 실시예 10-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-[(1S)-1-벤질-2-히드록시에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로판아미드 화합물(3-2)을 수득하였다.

<322> 녹는점: 164-166°C

<323> $[\alpha] = -25.48$ (c 1.00, MeOH)

<324> ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.33 (t, 1 H), 6.9-7.12 (m, 7 H), 4.12 (m, 1 H), 3.5-3.6 (m, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 1.36 (d, 3 H)

<325> 단계 11-2. (2R)-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(3-4, SU-732) 제조

- 326> 상기 실시예 10-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 (2R)-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(3-4)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(3-3)과 동일하다.
- 327> $[\alpha] = -29.25$ (c 1.00, CHCl_3)
- 328> 단계 11-3. N-(4-tert-부틸벤질)-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(3-6, SU-834) 제조
- 329> 상기 실시예 10-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(3-6)(수율 98%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(3-5)와 동일하다.
- 330> 녹는점: 52-54°C
- 331> $[\alpha] = -15.5$ (c 0.5, CHCl_3)
- 332> 실시예 12. N-[2-(4-t-부틸페닐)에틸]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-1, KMJ-374)의 제조
- 333> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 4-tert-부틸아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(4-t-부틸벤질)에틸]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-1)을 수득하였다(수율 34%).

334> 녹는점: 124-126°C

335> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 7.29 (bd, 2 H), 6.95-7.15 (m, 4 H), 6.52 (bs, 1 H), 5.41 (bt, 1 H), 3.47 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.72 (t, 2 H), 1.47 (d, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

336> MS (FAB) m/z 421 (MH^+)

337> 실시예 13. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-2, SU-770)의 제조

338> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3-(3,4-디메틸페닐)프로필-라세믹아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-2)을 수득하였다(수율 95%).

<339> 녹는점: 128-130°C

<340> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.0-7.07 (m, 2 H), 6.83-6.92 (m, 2 H), 6.57 (bs, 1 H), 3.41 (q, 1 H), 3.2-3.3 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.51 (t, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H)

<341> MS (FAB) m/z 407 (MH^+)

342> 실시예 14. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-3, SU-774)의 제조

343> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3-(3,4-디메틸페닐)프로필-R-아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-3)을 수득(수율 96%)하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(4-2)와 동일하다.

344> 녹는점: 128-130℃

345> $[\alpha] = -4.23$ (c 0.25, CHCl₃)

346> MS (FAB) m/z 407 (MH⁺)

347> 실시예 15. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-4, SU-776)의 제조

348> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3-(3,4-디메틸페닐)프로필-S-아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-4)을 수득(수율 95%)하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(4-2)와 동일하다.

349> 녹는점: 128-130°C

350> $[\alpha] = +4.34$ (c 0.25, CHCl_3)

351> MS (FAB) m/z 407 (MH^+)

352> 실시예 16. N-[3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-5, KMJ-686)의 제조

353> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로페닐아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-5)을 수득하였다 (수율 58%).

<354> 녹는점: 144-146°C

<355> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.0-7.2 (m, 5 H), 6.58 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 6.06 (dt, 1 H), 5.57 (bt, 1 H), 3.9-4.02 (m, 2 H), 3.53 (q, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 1.52 (d, 3 H)

<356> MS (FAB) m/z 405 (MH^+)

<357> 실시예 17. N-[3-(4-클로로페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-6, KMJ-518)의 제조

- 358> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3-(4-클로로페닐)프로필아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(4-클로로페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-6)을 수득하였다 (수율 30%).
- 359> 녹는점: 141-143℃
- 360> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51 (t, 1 H), 7.02-7.25 (m, 6 H, Ar), 6.52 (bs, 1 H), 5.38 (bt, 1 H), 3.44 (q, 1 H), 3.24 (ddd, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.55 (t, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H)
- 361> MS (FAB) m/z 413 (MH^+)
- 362> 실시예 18. N-[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-7, KMJ-732)의 제조
- 363> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3-(4-클로로페닐)프로페닐아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-7)을 수득하였다 (수율 72%).
- 364> 녹는점: 151-153℃

365> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.08-7.3 (m, 6 H), 6.60 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 6.10 (dt, 1 H), 5.61 (bt, 1 H), 3.9-4.1 (m, 2 H), 3.54 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H)

366> MS (EI) m/z 410 (M^+)

367> 실시예 19. N-(3,3-디페닐프로필)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 (4-8, KMJ-378)의 제조

368> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3,3-디페닐프로필아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(3,3-디페닐프로필)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(4-8)을 수득하였다 (수율 56%).

<369> 녹는점: 66-68°C

<370> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51 (t, 1 H), 7.0-7.3 (m, 12 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.27 (bt, 1 H), 3.85 (t, 1 H), 3.34 (q, 1 H), 3.21 (ddd, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.24 (dd, 2 H), 1.43 (d, 3 H)

<371> MS (FAB) m/z 455 (MH^+)

<372> 실시예 20. N-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(4-9, KMJ-724)의 제조

<373> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 3,3-디페닐-2-프로페닐아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 아마이드 화합물(4-9)을 수득하였다(수율 68%).

<374> 녹는점: 155-157℃

<375> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.05-7.4 (m, 12 H), 6.50 (bs, 1 H), 6.00 (t, 1 H), 5.44 (bt, 1 H), 3.85-4.0 (m, 2 H), 3.46 (q, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H)

<376> MS (EI) m/z 452 (M^+)

<377> 실시예 21. N-(4-비페닐메틸)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아מיד(4-10, KMJ-498)의 제조

<378> 출발물질로 상기 실시예 1-4에서 얻은 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온 산 화합물(1-19)을 사용하여 아민 화합물로 4-비페닐메틸아민 화합물을 사용하는 것만 제외하고, 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-비페닐메틸)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아מיד 화합물(4-10)을 수득하였다(수율58%).

<379> 녹는점: 155-157℃

<380> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.58 (m, 12), 6.45 (bs, 1 H), 5.71 (bt, 1 H), 4.45 (ddd, 2 H), 3.55 (q, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 1.54 (d, 3 H)

381> MS (FAB) m/z 427 (MH^+)

382> 실시예 22. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(5-1, CHK-512)의 제조

383> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(5-1)을 수득하였다(수율 75%).

384> 녹는점: 112-115°C

385> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 6.8-7.05 (m, 3 H), 6.36 (bs, 1 H), 5.77 (bt, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.95-3.35 (m, 2 H), 2.97 (m, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.25 (m, 6 H), 2.04 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.20 (s, 9 H)

386> MS (FAB) m/z 503 (MH^+)

387> 실시예 23. N-[2-(4-*t*-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(5-2, CHK-514)의 제조

388> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(4-*t*-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(5-2)을 수득하였다 (수율 82%).

389> 녹는점: 97-100°C

390> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.0-7.35 (m, 7 H), 6.38 (bs, 1 H), 5.81 (bs, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 2.95-3.1 (m, 4 H), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H)

391> MS (FAB) m/z 531 (MH^+)

392> 실시예 24. 2-[3-플로오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아미드(5-3, SU-542)의 제조

393> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 2-[3-플로오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아미드 화합물(5-3)을 수득하였다(수율 67%).

394> 녹는점: 46-48°C

395> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51 (dt, 1 H), 7.0-7.2 (m, 3 H), 6.8-6.95 (m, 2 H), 6.58 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.25-3.5 (m, 2 H), 2.9-3.1 (m, 4 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.22 (s, 1 H)

396> MS (FAB) m/z 521 (MH^+)

397> 실시예 25. 2-[3-플로오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아미드(5-4, SU-564)의 제조

398> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 2-[3-플로오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-4-tert-부틸벤질]-3-피발로일옥시프로필]프로피온아미드 화합물(5-4)을 수득하였다(수율 82%).

399> 녹는점: 113-115℃

400> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (dt, 1 H), 7.30 (d, 2 H), 7.15 (dt, 1 H), 7.02-7.1 (m, 3 H), 6.82 (bs, 1 H), 6.00 (bt, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.3-3.5 (m, 2 H), 2.95-3.1 (m, 4 H), 2.5-2.6 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.30 (s, 1 H), 1.22 (s, 1 H)

401> MS (FAB) m/z 549 (MH^+)

402> 실시예 26.

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(5-5, CHK-479)의 제조

403> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(5-5)을 수득하였다(수율 87%).

404> 녹는점: 54-57℃

405> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (m, 1 H), 6.7-7.05 (m, 5 H), 5.86 (bt, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 2.95-3.35 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.25 (m, 6 H), 2.04 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.19 (s, 9 H)

406> MS (FAB) m/z 533 (MH^+)

<407> 실시예 27. N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(5-6, CHK-499)의 제조

<408> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(5-6)을 수득하였다(수율 80%).

<409> 녹는점: 54-57°C

<410> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46 (m, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 6.8-6.95 (m, 2 H), 6.72 (bs, 1 H), 5.83 (bt, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.88 (m, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.92 (m, 3 H), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.48 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H) 1.21 (s, 9 H)

<411> MS(FAB) m/z 561 (MH^+)

<412> 실시예 28.

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(5-7, KNJ-472)의 제조

<413> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(5-7)을 수득하였다 (수율 62%).

<414> 녹는점: 127-129°C

<415> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.8-7.05 (m, 3 H), 6.72 (bs, 1 H), 5.90 (bt, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.99 (m, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.47 (m, 3 H), 1.22 (s, 9 H)

<416> MS(FAB) m/z 537 (M^+)

<417> 실시예 29. N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(5-8, KMJ-690)의 제조

<418> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(5-8)을 수득하였다 (수율 58%).

<419> 녹는점: 142-144°C

<420> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.82 (bd, 1 H), 5.98 (bt, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.5-2.6 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 1.46 (m, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H)

<421> MS (FAB) m/z 563 (M^+-1)

<422> 실시예 30.

N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(6-1, SU-634)의 제조

<423> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-1)을 수득하였다(수율 98%).

<424> 녹는점: 125-126℃

<425> $[\alpha] = -12.56$ (c 1.00, CHCl₃)

<426> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (t, 1 H), 7.0-7.32 (m, 7 H), 6.48 (bs, 1 H), 5.60 (d, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.00 (ddd of AB, 2 H), 3.43 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.82 (ddd of AB, 2 H), 1.44 (d, 3 H), 1.13 (s, 9 H)

<427> MS (FAB) *m/z* 479 (MH⁺)

<428> 실시예 31.

N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(6-2, SU-636)의 제조

<429> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-2)을 수득하였다(수율 95%).

<430> 녹는점: 117-119℃

431> $[\alpha] = +1.46$ (c 1.00, CHCl_3)

432> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 6.95-7.25 (m, 7 H, H-2), 6.60 (bs, 1 H), 5.54 (d, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.04 (ddd of AB, 2 H), 3.43 (q, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.75 (dd of AB, 2 H), 1.43 (d, 3 H), 1.19 (s, 9 H)

433> MS (FAB) m/z 479 (MH^+)

434> 실시예 32.

N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로
피온아미드(6-3, SU-728)의 제조

435> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체
상의 N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프
로피온아미드 화합물(6-3)(수율 93%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(6-1)과 동일
하다.

436> 녹는점: 124-126°C

437> $[\alpha] = +11.8$ (c 1.00, CHCl_3)

438> MS (FAB) m/z 479 (MH^+)

439> 실시예 33.

N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로
피온아미드(6-4, SU-730)의 제조

- <440> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-4)(수율 96%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(6-2)과 동일하다.
- <441> 녹는점: 115°C
- <442> $[\alpha] = -1.75$ (c 1.00, CHCl₃)
- <443> MS (FAB) m/z 479 (MH⁺)
- <444> 실시예 34. N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(6-5, SU-826)의 제조
- <445> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-5)을 수득하였다(수율 87%).
- <446> 녹는점: 40-42°C
- <447> $[\alpha] = +8.2$ (c 0.5, CHCl₃)
- <448> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51 (t, 1 H), 7.06-7.32 (m, 7 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.93 (bt, 1 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.76 (dd, 1 H), 3.45 (q, 1 H), 3.36 (dt, 1 H), 2.9-3.05 (m, 4 H), 2.58 (d, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.22 (s, 9 H)
- <449> MS (FAB) m/z 493 (MH⁺)

<450> 실시예 35. N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(6-6, SU-830)의 제조

<451> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-6)을 수득하였다(수율 86%).

<452> 녹는점: 92-94℃

<453> $[\alpha] = +5.8$ (c 0.5, CHCl₃)

<454> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52 (t, 1 H,), 7.06-7.32 (m, 7 H), 6.52 (bs, 1 H), 5.92 (bt, 1 H), 4.08 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.46 (q, 1 H), 3.33 (dt, 1 H), 3.03 (dt, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.48-2.62 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.22 (s, 9 H)

<455> MS (FAB) *m/z* 493 (MH⁺)

<456> 실시예 36. N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(6-7, SU-818)의 제조

<457> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-7)(수율 89%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(6-6)과 동일하다.

<458> 녹는점: 92-94℃

<459> $[\alpha] = -12.5$ (c 0.5, CHCl₃)

460> 실시예 37. N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드(6-8, SU-838)의 제조

461> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드 화합물(6-8)(수율 88%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(6-5)과 동일하다.

462> 녹는점: 40-42°C

463> $[\alpha] = -10.5$ (c 0.5, CHCl₃)

464> 실시예 38. 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산(7-4, CHK-624)의 제조

465> 단계 38-1. 에틸2-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-1, CHK-623) 제조

466> 출발물질로 에틸2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피오네이트 화합물(1-13) (10 mmol) 및 수소화나트륨(NaH) (12 mmol)을 DMF 20ml에 교반하여 녹인 혼합물에 0°C에서 요오드화메틸(CH₃I) 15 mmol을 적가하면서, 10분 동안 교반하여 반응을 수행하였다. 1N-염산으로 반응을 중지하고 물로 희석한 후 디에틸에테르로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:10) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼

크로마토그래피방법으로 정제하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란오일상의 에틸2-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-1)을 수득하였다 (수율 84%).

<467> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04 (dd, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 1.60 (s, 6 H), 1.21 (t, 3 H)

<468> 단계 38-2. 에틸2-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-2, CHK-633) 제조

<469> 상기 실시예 38-1에서 얻은 에틸2-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-1)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 적색오일상의 에틸2-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-2)을 수득하였다 (수율 98%).

<470> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.01 (dd, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.75 (t, 1 H), 4.10 (q, 2 H), 3.62 (bs, 2 H), 1.52 (s, 6 H), 1.19 (t, 3 H)

<471> 단계 38-3. 에틸2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-3, CHK-654) 제조

<472> 상기 실시예 38-2에서 얻은 에틸2-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-2)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 흰색고체상의 에틸2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-3)을 수득하였다 (수율 88%).

<473> 녹는점: 71-72°C

<474> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51 (t, 1 H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.56 (bs, 1 H), 4.13 (q, 2 H), 3.04 (s, 1 H), 1.56 (s, 6 H), 1.20 (t, 3 H)

<475> 단계 38-4. 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(7-4, CHK-624) 제조

<476> 상기 실시예 38-3에서 얻은 에틸2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(7-3)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(7-4)을 수득하였다 (수율 88%).

<477> 녹는점: 152-155°C

<478> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.18-7.25 (m, 2 H), 6.59 (bs, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 1.59 (s, 6 H)

<479> 실시예 39. 2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산(8-11)의 제조

<480> 단계 39-1. 4-니트로벤조니트릴 화합물(8-1) 제조

<481> 판매시약임.

<482> 단계 39-2. 메틸(4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-3, CHK-500) 제조

183> 화합물 (8-1)을 메탄올에 녹인 후 염산 3-4방울을 적가한다. 반응 혼합물을 3시간 환류한 후, 감압농축하여, 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란고체상의 메틸(4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-3)을 수득하였다 (수율 82%)

484> 녹는점: 49-50℃

485> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (bd, 2 H), 7.43 (bd, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H)

486> 단계 39-3. 메틸2-(4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-5, CHK-573) 제조

487> 상기 실시예 39-2에서 얻은 메틸(4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-3)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 38-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색오일상의 메틸2-(4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드(8-5)를 수득하였다 (수율 95%).

488> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.18 (bd, 2 H), 7.50 (bd, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H)

489> 단계 39-4. 메틸2-(4-아미노페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-7, CHK-509) 제조

490> 상기 실시예 39-3에서 얻은 메틸2-(4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-5)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색오일상의 메틸2-(4-아미노페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-7)을 수득하였다 (수율 80%).

491> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.12 (bd, 2 H), 6.66 (bd, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.52 (s, 6 H)

192> 단계 39-5. 메틸2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-9, CHK-516) 제

조

193> 상기 실시예 39-4에서 얻은 메틸2-(4-아미노페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-7)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색고체의 메틸2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-9)을 수득하였다 (수율 96%).

494> 녹는점: 123-125℃

495> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (bd, 2 H), 7.18 (bd, 2 H), 6.67 (bs, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H)

496> 단계 39-6. 2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-11, CHK-518) 제조

497> 상기 실시예 39-5에서 얻은 메틸2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-9)을 사용하여 금속염으로 수산화나트륨을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색고체상의 2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-11)을 수득하였다 (수율 92%).

498> 녹는점: 148-151℃

499> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.39 (bd, 2 H), 7.19 (bd, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H)

500> 실시예 40. 2-[3-메톡시-4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산(8-12)의 제조

<501> 단계 40-1. 3-메톡시-4-니트로벤조니트릴 화합물(8-2, CHK-78) 제조

<502> 시판되는 3-메톡시벤조니트릴로부터 문헌에 보고된 방법에 의해 (Biogenic Amines (1995) pp 49-62) 하기 물성치를 갖는 노란색고체의 3-메톡시-4-니트로벤조니트릴 화합물(8-2)을 수득하였다 (수율 44%).

<503> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 2 H)

<504> 단계 40-2. 메틸(3-메톡시-4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-4, CHK-143) 제조

<505> 상기 실시예 40-1에서 얻은 3-메톡시-4-니트로벤조니트릴 화합물(8-2)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 39-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 노란색오일상의 메틸(3-메톡시-4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-4)을 수득하였다 (수율 79%).

<506> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H)

<507> 단계 40-3. 메틸2-(3-메톡시-4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-6, CHK-469) 제조

<508> 상기 실시예 40-2에서 얻은 메틸(3-메톡시-4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-4)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 38-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 노란색오일상의 메틸2-(3-메톡시-4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-6)을 수득하였다 (수율 82%).

<509> MS (FAB) m/z 254 (MH^+)

510> 단계 40-4. 메틸2-(3-메톡시-4-아미노페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-8, CHK-481) 제조

511> 상기 실시예 40-3에서 얻은 메틸2-(3-메톡시-4-니트로페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 노란색 오일상의 메틸2-(3-메톡시-4-아미노페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-8)을 수득하였다 (수율 82%).

512> MS (FAB) m/z 224 (MH^+)

513> 단계 40-5. 메틸2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(8-10, CHK-489)의 제조

514> 상기 실시예 40-4에서 얻은 메틸2-(3-메톡시-4-아미노페닐)-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-8)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 노란색 오일상의 메틸2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-10)을 수득하였다 (수율 90%).

515> MS (FAB) m/z 302 (MH^+)

516> 단계 40-6. 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-12, CHK-491) 제조

517> 상기 실시예 40-5에서 얻은 메틸2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(8-10)을 사용하여 금속염으로 수산화나트륨을 사용하는 것만 제외하고, 실시예

1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 노란색고체상의 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-12)을 수득하였다 (수율 89%).

<518> MS (FAB) m/z 288 (MH^+)

<519> 실시예 41. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-1, CHK-520)의 제조

<520> 출발물질로 2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-11)을 사용하는 것만을 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-1)을 수득하였다 (수율 89%).

<521> 녹는점: 126-130 °C

<522> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (dd, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 6.8-7.05 (m, 3 H), 6.44 (bs, 1 H), 5.60 (t, 1 H), 3.95 (dt, 1 H), 3.76 (ddd, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 3.00 (d, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.53 (s, 6 H), 1.19 (d, 9 H)

<523> 실시예 42. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-2, CHK-543)의 제조

<524> 출발물질로 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(7-4)을 사용하는 것만을 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를

갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물 (9-2)을 수득하였다 (수율 82%).

<525> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (dt, 1 H), 6.8-7.2 (m, 5 H), 5.74 (t, 1 H), 4.01 (dt, 1 H), 3.77 (ddd, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 2.95-3.15 (m, 4 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.52 (s, 6 H), 1.20 (d, 9 H)

<526> 실시예 43.

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-3, CHK-493)의 제조

<527> 출발물질로 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-12)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-3)을 수득하였다 (수율 84%).

<528> 녹는점: 100-103°C

<529> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48 (dd, 1 H), 6.8-7.05 (m, 5 H), 6.74 (bs, 1 H), 5.61 (t, 1 H), 3.95 (ddd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.75 (ddd, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.96 (d, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.54 (s, 6 H), 1.19 (d, 9 H)

<530> MS (FAB) m/z 547 (MH^+)

531> 실시예 44. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-4, CHK-591)의 제조

532> 출발물질로 2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-11)을 사용하는 것만을 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-4)을 수득하였다 (수율 83%).

533> 녹는점: 138-139℃

534> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (d, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 6.8-6.88 (m, 2 H), 5.17 (bt, 1 H), 3.20 (dd, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.47 (t, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 1.71 (m, 2 H), 1.51 (s, 6 H)

535> MS (FAB) m/z 403 (MH^+)

536> 실시예 45. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-5, CHK-656)의 제조

537> 출발물질로 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(7-4)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-5)을 수득하였다 (수율 89%).

538> 녹는점: 145-146℃

539> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.1-7.17 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.8-6.9 (m, 2 H), 6.46 (bs, 1 H), 5.18 (bt, 1 H), 3.23 (dd, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.49 (t, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.74 (m, 2 H), 1.49 (s, 6 H)

540> MS (FAB) m/z 421 (MH^+)

541> 실시예 46. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-6, CHK-600)의 제조

542> 출발물질로 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-12)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-6)을 수득하였다 (수율 86%).

543> 녹는점: 93-95°C

544> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48 (d, 1 H), 6.75-7.05 (m, 6 H), 5.18 (bt, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.20 (dd, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.46 (t, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 1.71 (m, 2 H), 1.52 (s, 6 H₃)

545> MS (EI) m/z 432 (M^+)

546> 실시예 47. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-7)의 제조

- 547> 출발물질로 2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-11)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-7)을 수득하였다.
- 548> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (d, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.40 (bs, 1 H), 5.46 (bt, 1 H), 4.36 (d, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H)
- 549> 실시예 48. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-8, CHK-655)의 제조
- 550> 출발물질로 2-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(7-4)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-8)을 수득하였다 (수율 74%).
- 551> 녹는점: 48-51°C
- 552> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.50 (bt, 1 H), 4.37 (d, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H)
- 553> MS (FAB) m/z 421 (MH^+)

<554> 실시예 49. N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드(9-9)의 제조

<555> 출발물질로 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-12)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드 화합물(9-9)을 수득하였다.

<556> MS (FAB) m/z 433 (MH^+)

<557> 실시예 50. 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산(10-6)의 제조

<558> 단계 50-1. tert-부틸 N-[4-(시아노메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트 화합물(10-2, SU-494) 제조

<559> *J. Med. Chem.* 2000, 43, p.5020 방법으로 제조된 tert-부틸N-[4-(브로모메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트(10-1, 1.973mM) 600mg 및 시안화나트륨(sodium cyanide, 3.945mM) 193mg에 DMF 5mL를 적가하여 80℃에서 1시간동안 가열한 다음 반응혼합물을 실온에서 냉각시켰다. 얻어진 유기층을 물로 세척하고 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:4) 혼합용매 조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 tert-부틸 N-[4-(시아노메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트 화합물(10-2)을 수득하였다(수율 78%, 321mg).

<560> 녹는점: 75℃

<561> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (t, 1 H), 7.04-7.1 (m, 2 H), 6.72 (bs, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 1.53 (s, 9 H)

<562> 단계 50-2. 1-[3-플루오로-4-(t-부톡시카르보닐아미노)페닐]시클로프로판시아나이드 화합물 (10-3) 제조

<563> 실시예 50-1에서 얻은 tert-부틸 N-[4-(시아노메틸)-2-플루오로페닐]카바메이트 화합물 (10-2, 0.4mm) 100mg을 무수-THF 3ml에 녹인 후 -78°C 에서 LiHMDS(1.06M in THF, 0.8mm) 0.75 ml를 천천히 적가하면서 10분 동안 교반시켰다. 반응혼합물에 디브로모에탄 0.48mm을 적가한 다음, 실온에서 30분 동안 방치하여 반응을 완결한 후에 염화아모늄(NH_4Cl)용액으로 반응을 중지하고 얻어진 유기층을 물로 세척하였다. 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 (1:5) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피법으로 정제하여, 목적물인 1-[3-플루오로-4-(t-부톡시카르보닐아미노)페닐]시클로프로판시아나이드 화합물 (10-3)을 수득하였다.

<564> MS (FAB) m/z 277 (MH^+)

<565> 단계 50-3. 메틸1-(4-아미노-3-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(10-4) 제조

<566> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(t-부톡시카르보닐아미노)페닐]시클로프로판시아나이드 화합물(10-3)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 39-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 메틸1-(4-아미노-3-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(10-4)을 수득하였다.

<567> MS (FAB) m/z 210 (MH^+)

<568> 단계 50-4. 메틸1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물

(10-5) 제조

<569> 출발물질로 메틸1-(4-아미노-3-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(10-4)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 메틸1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(10-5)을 수득하였다.

<570> MS (FAB) m/z 288 (MH^+)

<571> 단계 50-5. 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(10-6)

제조

<572> 출발물질로 메틸1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(10-5)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(10-6)을 수득하였다.

<573> MS (FAB) m/z 274 (MH^+)

<574> 실시예 51. 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산(11-7, CHK-530)의 제조

<575> 단계 51-1. 메틸1-(4-니트로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-1, CHK-521) 제조

- <576> 출발물질로 메틸(4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-3)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 50-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색고체의 메틸1-(4-니트로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-1)을 수득하였다 (수율 71%).
- <577> 녹는점: 89-91°C
- <578> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.18 (bd, 2 H), 7.51 (bd, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 1.71 (q, 2 H), 1.24 (q, 2 H)
- <579> 단계 51-2. 메틸1-(4-아미노페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-3, CHK-525) 제조
- <580> 출발물질로 메틸1-(4-니트로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-1)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2단계와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색 고체의 메틸1-(4-아미노페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-3)을 수득하였다 (수율 93%).
- <581> 녹는점: 62-65°C
- <582> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.12 (bd, 2 H), 6.63 (bd, 2 H), 3.65 (bs, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 1.54 (q, 2 H), 1.13 (q, 2 H)
- <583> 단계 51-3. 메틸1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-5, CHK-527) 제조
- <584> 출발물질로 메틸1-(4-아미노페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-3)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 흰색고

체의 메틸1-[4-(메틸설폰아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-5)를 수득하였다 (수율 88%).

<585> 녹는점: 118-120℃

<586> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (bd, 2 H), 7.15 (bd, 2 H), 6.36 (bs, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 1.62 (q, 2 H), 1.17 (q, 2 H)

<587> 단계 51-4. 1-[4-(메틸설폰아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-7, CHK-530) 제조

<588> 출발물질로 메틸1-[4-(메틸설폰아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-5)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란색고체의 1-[4-(메틸설폰아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-7)을 수득하였다 (수율 98%).

<589> 녹는점: 220-224℃

<590> ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (bs, 1 H), 7.26 (bd, 2 H), 7.10 (bd, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 1.41 (q, 2 H), 1.08 (q, 2 H)

<591> 실시예 52. 1-[3-메톡시-4-(메틸설폰아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산(11-8)의 제조

<592> 단계 52-1. 메틸1-(3-메톡시-4-니트로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-2, CHK-528) 제조

<593> 출발물질로 메틸(3-메톡시-4-니트로페닐)아세테이트 화합물(8-4)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 50-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 노란색고체의 메틸1-(3-메톡시-4-니트로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-2)을 수득하였다 (수율 70%).

<594> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 1.68 (q, 2 H), 1.23 (q, 2 H)

<595> 단계 52-2. 메틸1-(4-아미노-3-메톡시페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-4, CHK-531)

제조

<596> 출발물질로 메틸1-(3-메톡시-4-니트로페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-2)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 적색오일의 메틸1-(4-아미노-3-메톡시페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-4)을 수득하였다 (수율 92%).

<597> ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.6-6.8 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.77 (bs, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.55 (q, 2 H), 1.15 (q, 2 H)

<598> 단계 52-3. 메틸1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-6, CHK-534) 제조

<599> 출발물질로 메틸1-(4-아미노-3-메톡시페닐)시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-4)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖

는 흰색 고체의 메틸 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-6)를 수득하였다 (수율 86%).

<600> 녹는점: 121-123°C

<601> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.76 (bs, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 1.61 (q, 2 H), 1.18 (q, 2 H)

<602> 단계 52-4. 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-8) 제조

<603> 출발물질로 메틸 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복실레이트 화합물(11-6)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 흰색 고체의 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-8)를 수득하였다 (수율 96%).

<604> MS (FAB) m/z 286 (MH^+)

<605> 실시예 53. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-1, CHK-533)의 제조

<606> 출발물질로 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-7)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-1)를 수득하였다 (수율 80%).

607> 녹는점: 54-56℃

608> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (d, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 6.75-7.05 (m, 3 H), 6.37 (bs, 1 H), 5.56 (bs, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.95-3.1 (m, 4 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.17 (s, 9 H), 1.00 (m, 2 H)

609> MS (FAB) m/z 515 (MH^+)

610> 실시예 54. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-2, CHK-538)의 제조

611> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물 (10-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-2)를 수득하였다.

612> MS (FAB) m/z 533 (MH^+)

613> 실시예 55.

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-3, CHK-541)의 제조

614> 출발물질로 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물 (11-8)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물

성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-3)를 수득하였다 (수율 82%).

<615> 녹는점: 66-68°C

<616> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (dd, 1 H), 6.75-7.05 (m, 6 H), 5.65 (bt, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.76 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.9-3.1 (m, 4 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.16 (d, 9 H), 1.02 (m, 2 H)

<617> MS (FAB) m/z 545 (MH^+)

<618> 실시예 56. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-4, CHK-590)의 제조

<619> 출발물질로 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산(11-7)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-4)를 수득하였다 (수율 81%).

<620> 녹는점: 127-128°C

<621> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (m, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 6.75-7.05 (m, 3 H), 6.40 (bs, 1 H), 5.25 (bs, 1 H), 3.17 (dd, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.46 (t, 2 H), 2.21 (s, 6 H, 2 x CH_3), 1.68 (m, 2 H), 1.59 (dd, 2 H), 0.99 (dd, 2 H)

<622> MS (FAB) m/z 401 (MH^+)

<623> 실시예 57. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-5)의 제조

<624> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물 (10-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-5)를 수득하였다.

<625> MS (FAB) m/z 419 (MH^+)

<626> 실시예 58. N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-6, CHK-632)의 제조

<627> 출발물질로 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물 (11-8)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-6)를 수득하였다 (수율 87%).

<628> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (d, 1 H), 6.75-7.05 (m, 6 H), 5.34 (t, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.18 (dd, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.47 (t, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 1.69 (m, 2 H), 1.59 (dd, 2 H), 1.01 (dd, 2 H)

<629> MS (FAB) m/z 431 (MH^+)

<630> 실시예 59. N-(4-tert-부틸벤질)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 (12-7)의 제조

<631> 출발물질로 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-7)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-7)을 수득하였다.

<632> 녹는점: 200-203℃

<633> ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.75 (bs, 1 H), 4.15 (d, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.32 (bs, 2 H), 1.25 (s, 9 H), 0.94 (dd, 2 H)

<634> 실시예 60. N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-8, CHK-659)의 제조

<635> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(10-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-8)을 수득하였다.

<636> MS (FAB) m/z 419 (MH^+)

<637> 실시예 61. N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드(12-9, CHK-718)의 제조

<638> 출발물질로 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물 (11-8)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드 화합물(12-9)를 수득하였다.

<639> MS (FAB) m/z 431 (MH^+)

<640> 실시예 62. 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민(13-11, LJO-302)의 제조

<641> 단계 62-1. 4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-5, LJO-298) 제조

<642> 출발물질로 4' -아미노아세트페논 화합물 10mM를 0℃에서 피리딘 10ml에 녹인 혼합용액에 메탄설포닐클로라이드 15mM을 적가하여 실온에서 2시간동안 교반하였다. 얻어진 유기층은 물로 희석하고 에틸아세테이트로 수회 추출한 후, 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-5)를 수득하였다(수율 95%).

<643> 녹는점: 161℃

<644> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (dd, 2 H), 7.26 (dd, 2 H), 6.87 (bs, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H)

<645> 단계 62-2. 4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 옥심 화합물(13-8, LJO-299) 제조

<646> 상기 실시예 62-1에서 얻은 4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-5) 5mM 및 히드록실아민 히드로클로라이드(hydroxylamine hydrochloride 10mM) 0.695g을 피리딘에 5ml에 녹인 다음 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응혼합물을 실온에서 냉각시키고 물로 희석한 후 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 옥심 화합물(13-8)을 수득하였다(수율 91%).

<647> 녹는점: 180℃

<648> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (dd, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (dd, 2 H), 6.43 (bs, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)

<649> 단계 62-3. 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸 아민 화합물(13-11, LJ0-302) 제조

<650> 상기 실시예 62-2에서 얻은 4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 옥심 화합물(13-8) 5mM 및 25ml 메탄올에 용해시킨 10% Pd-C 150mg을 염산(10방울)을 적가한 후, 6시간 동안 수소가스 하에 수소화반응을 시키고 포화 탄산수소나트륨고체로 중화반응한여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 메틸렌클로라이드:메탄올 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸 아민 화합물(13-11)을 수득하였다(수율 99%).

<651> 녹는점: 211℃

<652> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 4.13 (q, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H)

<653> 실시예 63. 1-[3-플루오로-4-(메틸설폰닐아미노)페닐]에틸아민(13-12, MK-232)의 제조

<654> 단계 63-1. N-(2-플루오로-4-요오드페닐)메탄설폰아미드 화합물(13-3, SH-14) 제조

<655> 출발물질로 2-플루오로-4-요오드아닐린 화합물(13-1)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 62-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(2-플루오로-4-요오드페닐)메탄설폰아미드 화합물(13-3)을 수득하였다(수율 96%).

<656> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (bd, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 6.58 (bs, 1 H), 2.97 (s, 3 H)

<657> 단계 63-2. 3'-플루오로-4'-(메틸설폰닐아미노)아세트페논 화합물(13-6, LJ0-363) 제조

<658> 상기 실시예 63-1에서 얻은 N-(2-플루오로-4-요오드페닐)메탄설폰아미드 화합물(13-3) 5mM을 DMF 10mL에 녹인 용액에 팔라듐(II)아세테이트(0.15mM) 0.034g, 1,3-비스디페닐 포스피노프로판(0.3mM) 0.124g, 탈륨(I)아세테이트(5.5mM) 1.450g 및 부틸비닐이더(10mM) 1.3mL를 가하여 95°C에서 19시간 동안 가열하였다. 반응혼합물을 실온에서 냉각시키고 THF로 희석하여 10%염산 10mL를 적가한 다음 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석하여 염화암모늄수용액으로 세 차례 세척하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피 방법으로 정제하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 황색 고체상의 3'-플루오로-4'-(메틸설폰닐아미노)아세트페논 화합물(13-6)을 수득하였다(수율 78%).

<659> 녹는점: 141°C

<660> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65-7.80 (m, 3 H), 6.89 (bs, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H)

<661> 단계 63-3. 3' -플루오로-4' -(메틸설포닐아미노)아세트페논 옥심 화합물(13-9, LJ0-327) 제조

<662> 출발물질로 3' -플루오로-4' -(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 62-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 3' -플루오로-4' -(메틸설포닐아미노)아세트페논 옥심 화합물(13-9)을 수득하였다(수율 87%).

<663> 녹는점: 173°C

<664> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59 (t, 1 H), 7.4-7.52 (m, 2 H), 6.60 (bs, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)

<665> 단계 63-4. 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸 아민 화합물(13-12, MK-232) 제조

<666> 출발물질로 3' -플루오로-4' -(메틸설포닐아미노)아세트페논 옥심 화합물 (13-9)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 62-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색고체의 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸 아민 화합물(13-12)을 수득하였다 (수율 98%).

<667> 녹는점: 160-167°C

<668> ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.45 (t, 2 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 4.15 (q, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 1.43 (d, 3 H)

<669> 실시예 64. 1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설폰닐아미노)페닐]에틸 아민(13-13, YHS-181)의
제조

<670> 단계 64-1. N-[4-요오드-2-(메톡시카르보닐)페닐]메탄설폰아미드 화합물(13-4, YHS-27) 제조

<671> 2-아미노-4-요오드벤조산(11.4mM) 3g을 메탄올 50ml에 녹인 용액에 염산 20ml 및 황산 2ml를 적가하여, 혼합용액을 하루밤동안 환류농축한 다음 반응혼합물을 포화 탄산수소나트륨으로 중화반응하여 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여 수득한 메틸2-아미노-5-요오드벤조에이트(13-2, YHS-23, 수율50%)를 출발물질로 하여, 실시예 62-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-[4-요오드-2-(메톡시카르보닐)페닐]메탄설폰아미드 화합물(13-4)을 수득하였다.

<672> (13-2) ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.14 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.76 (bs, 2 H), 3.87 (s, 3 H)

<673> (13-4) ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.34 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H)

<674> 단계 64-2. 3-(메톡시카르보닐)-4'-(메틸설폰닐아미노)아세트페논 화합물(13-7, YHS-176)의
제조

<675> 출발물질로 N-[4-요오드-2-(메톡시카르보닐)페닐]메탄설포아미드 화합물(13-4)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 63-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 3-(메톡시카르보닐)-4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-7)을 수득하였다.

<676> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.67 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.15(s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)

<677> 단계 64-3. 3'-(메톡시카르보닐)-4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논옥심 화합물(13-10, YHS-180) 제조

<678> 출발물질로 3-(메톡시카르보닐)-4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-7)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 62-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 3'-(메톡시카르보닐)-4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논옥심 화합물(13-10)을 수득하였다.

<679> ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.54 (bs, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.09 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)

<680> 단계 64-4. 1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(13-13, YHS-181) 제조

<681> 출발물질로 3'-(메톡시카르보닐)-4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논옥심 화합물(13-10)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 62-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(13-13)을 수득하였다.

82> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.07 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 4.18 (q, 1 H), 3.94 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.05 (s, 3 H), 1.41 (d, 3 H)

83> 실시예 65. 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민(14-3, CHK-570)의 제조

84> 단계 65-1. 벤질 N-{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트(14-1, CHK-567)의

제조

85> 2-(3-메톡시-4-메틸설포닐아미노)프로피온 산 260mg을 톨루엔 4ml에 녹인 후 디페닐포스포릴 아지드(diphenylphosphoryl azide) 0.25ml과 트리에틸아민 0.33ml 적가하여, 혼합용액을 30분간 환류한 다음, 다시 벤질알콜 1.5ml을 적가하여 혼합용액을 5시간동안 환류한다. 혼합용액을 농축한 후 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여 노란색 오일상의 벤질 N-{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(14-1)을 수득하였다 (수율 72%).

86> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47 (d, 1 H), 7.34 (bs, 5 H), 6.90 (bd, 1 H), 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (bs, 1 H), 5.08 (dd of AB, 2 H), 5.02 (bs, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.47 (d, 3 H)

87> 단계 65-2. 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(14-3, CHK-567) 제조

88> 출발물질로 tert-부틸 N-{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(14-1)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기

물성치를 갖는 무색오일상의 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(14-3)을
수득하였다 (수율 97%).

<389> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 4.13 (q, 1 H), 3.90
(s, 3 H, OCH_3), 2.94 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

<690> 실시예 66. 1-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민(14-4)의 제조

<691> 단계 66-1. 벤질 N-{1-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(14-2) 제
조

<692> 상기 실시예 65-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 벤질 N-{1-[3-클로로-4-(메틸
설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(14-2)을 수득하였다.

<693> MS (FAB) m/z 383 (MH^+)

<694> 단계 66-2. 1-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(14-4)의 제조

<695> 출발물질로 tert-부틸 N-{1-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합
물(14-2)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 1-[3-
클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(14-4)을 수득하였다.

<696> MS (FAB) m/z 249 (MH^+)

<697> 실시예 67. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 (15-1,
LJO-303)의 제조

<698> 출발물질로 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(13-11) 1mM 및 이소티오시아네이트(isothiocyanate) 1mM 혼합물을 DMF 2mL에 녹여 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)티오우레아 화합물(15-1)을 수득하였다(수율 88%).

<699> 녹는점: 101°C

<700> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.07 (d, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 6.14 (bs, 1 H), 5.86 (bs, 1 H), 5.02 (bs, 1 H), 4.58 (d, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.47 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<701> MS (FAB) m/z 420 (MH^+)

<702> 실시예 68.

N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)티오우레아(15-2, LJ0-328)의 제조

<703> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(13-12)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)티오우레아 화합물(15-2)을 수득하였다(수율 93%).

704> 녹는점: 175°C

705> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 7.36 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.0-7.05 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (bs, 2 H), 5.17 (bs, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 3.02 (s, 3 H, SO_2CH_3), 1.46 (d, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

706> MS (FAB) m/z 438 (MH^+)

707> 실시예 69. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 (15-3, CHK-575)의 제조

708> 출발물질로 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸 아민 화합물(14-3)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(15-3)을 수득하였다.

709> MS (FAB) m/z 450 (MH^+)

710> 실시예 70. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(15-4, YHS-187)의 제조

711> 출발물질로 1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(13-13)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(15-4)을 수득하였다.

712> MS (FAB) m/z 478 (MH^+)

<713> 실시예 71.

N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-카르복시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(15-5,
YHS-207)의 제조

<714> 출발물질로 상기 실시예 70에서 얻은 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(15-4)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-카르복시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(15-5)을 수득하였다.

<715> MS (FAB) m/z 464 (MH^+)

<716> 실시예 72. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아
(16-5, SU-388)의 제조

<717> 단계 72-1. N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1R)-1-(4-니트로페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-1, SU-354) 제조

<718> 출발물질로 (R 또는 S)- α -메틸-4-니트로벤질 아민 히드로클로라이드(1mM) 203mg을 무수 메틸렌클로라이드 10ml에 교반하여 녹인 다음 트리에틸아민(2mM) 0.28ml을 실온에서 적가하였다. 반응혼합물이 맑아지면 이소티오시아네이트 (isothiocyanate) 1mM를 적가하여 실온에서 하루밤 동안 교반시켰다. 얻어진 반응혼합물을 회전증발농축기(rotary evaporator)를 사용하여 증발시켰으며, 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카게로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 끈적끈적

한 무색오일상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1R)-1-(4-니트로페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-1)을 수득하였다(수율 98%).

719> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.12 (d, 2 H), 7.34 (bd, 4 H), 7.14 (d, 2 H), 6.21 (bs, 2 H), 5.37 (bs, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

720> 단계 72-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1R)-1-(4-아미노페닐)에틸]티오우레아 화합물 (16-3, SU-358) 제조

721> 연마지(sand paper)로 알루미늄 호일(두께:0.05mm, 15mm) 406mg의 표면을 거칠게 한 다음 가로 세로 0.5cm 정도의 길이로 잘라서 반응플라스크에 넣어 무게를 재었다. 격렬하게 수소 기체가 발생할 때까지 5% 수산화칼륨을 적가하여 준 후, 용액은 따라서 버렸다. 수소기체로 코팅된 알루미늄호일을 0.5% 염화수은용액에 2분 동안 방치한 다음, 염화수은용액은 따라서 버렸다. 알루미늄호일을 물, 에탄올 및 디에틸이더로 수회 세척하여 주었다. 준비된 아말감(Amalgam)에 5ml 디에틸이더에 녹은 N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1R)-1-(4-니트로페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-1) 0.5mM 혼합용액 및 물을 적가하여 준 다음 반응혼합물을 10분 동안 환류하여 TLC로 반응을 완결한 후 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 연한 황색 오일상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1R)-1-(4-아미노페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-3)을 수득하였다(수율 67%).

<722> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.99 (d, 2 H), 6.63 (d, 2 H), 6.16 (bs, 1 H), 5.73 (bs, 1 H), 4.69 (bs, 1 H), 4.60 (d, 2 H), 3.69 (bs, 2 H), 1.45 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<723> 단계 72-3. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(16-5, SU-388) 제조

<724> 상기 실시예 72-2에서 얻은 N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1R)-1-(4-아미노페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-3) 0.25mm을 피리딘 2ml에 녹인 용액에 메탄설포닐클로라이드(methanesulfonyl chloride) 0.3mm를 적가하여, 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 얻어진 유기층을 물로 세척하고 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(16-5)(수율 75%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (15-1)과 동일하다.

<725> 녹는점: 101℃

<726> $[\alpha] = -13.34$ (CHCl_3 , $c = 1.075$)

<727> 실시예 73. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 (16-6, SU-400)의 제조

<728> 단계 73-1. N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1S)-1-(4-니트로페닐)에틸]티오우레아 화합물 (16-2, SU-366) 제조

<729> 상기 실시예 72-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 끈적끈적한 무색 오일상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1S)-1-[4-(니트로페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-2)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(16-1)과 동일하다.

<730> 단계 73-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1S)-1-(4-아미노페닐)에틸]티오우레아 화합물 (16-4, SU-394) 제조

<731> 상기 실시예 72-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 연한 황색 오일상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -[(1S)-1-(4-아미노페닐)에틸]티오우레아 화합물(16-4)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(16-3)과 동일하다.

<732> 단계 73-3. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물 (16-6, SU-400) 제조

<733> 상기 실시예 72-3와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(16-6)(수율 75%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(15-1)과 동일하다.

<734> 녹는점: 101°C

<735> $[\alpha] = + 10.60$ (CHCl₃, c = 1.075)

<736> 실시예 74. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(17-7, LJO-351)의 제조

<737> 단계 74-1. (1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에탄올 화합물(17-1,

SU-778=LJO-343) 제조

<738> 출발물질로 3'-플루오로-4'-(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-6, 0.5mM) 116mg 및 1M 톨루엔에 용해된 (R)-2-메틸 CBS-옥사자보로리딘 (0.1mM) 0.1mL 혼합물을 THF 4mL에 교반한 다음 2M THF에 용해된 BACH-EI(0.5mM) 0.25mL를 20분 정도 첨가한 후 반응혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하여 반응을 수행한 다음 메탄올 0.2mL를 첨가하여 반응을 중지시키고 10분 동안 다시 교반시켰다. 얻어진 반응혼합물은 진공농축을 수행하였으며 얻어진 잔사는 에틸 아세테이트:헥산(1:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 황색 고체상의 (1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에탄올 화합물(17-1)을 수득하였다(수율 96%, 112mg).

<739> $[\alpha] = -23.3$ (c 0.25, CHCl_3)

<740> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.60 (bs 1 H), 4.90 (q, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H).

<741> 단계 74-2. 4-[(1R)-1-아지도에틸]-1-(메틸설포닐아미노)-2-플루오로벤젠 화합물 (17-3,

LJO-352, LJO-349-2) 제조

<742> (1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에탄올 화합물(17-1, 1mM) 0.233g 및 디페닐포스포리 아지드(1.2mM) 0.26mL 혼합물을 톨루엔 5mL에 녹여 10분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 0°C로 냉각시키고 DBU 0.17mL를 천천히 적가하여 준 다음, 0°C에서 2시간 동안 교반한 후 실온에서 16시간 동안 방치해 두었다. 반응혼합물을 물로 희석하고 5% 염산으로 세척한

후 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:3) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 4-[(1R)-1-아지도에틸]-1-(메틸설포닐아미노)-2-플루오로벤젠 화합물 (17-3)을 수득하였다(수율 92%, 0.238g).

<743> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.58 (t, 1 H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.61 (bs 1 H), 4.61 (q, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H)

<744> 단계 74-3. (1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(17-5) 제조

<745> 실시예 74-2에서 얻은 4-[(1R)-1-아지도에틸]-1-(메틸설포닐아미노)-2-플루오로벤젠 화합물(17-3, 1mM) 0.258g 및 메탄올 5ml에 용해시킨 10% 팔라듐-활성탄(Pd-C) 30mg을 1시간 동안 수소가스하에 수소화반응을 시키고 셀라이트로 여과하였다. 그 여과물을 진공농축하여, 목적물인 (1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(17-5)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(13-12)와 동일하다.

<746> 단계 74-4. N-(4-t-부틸벤질)-N'-{[(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(17-7, LJ0-351) 제조

<747> 출발물질로 (1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물 (17-5)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인

N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아
 화합물(17-7)(수율 79%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (15-2)와 동일하다.

<748> 실시예 75. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오
 우레아(17-8, LJ0-378)의 제조

<749> 단계 75-1. (1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에탄올 화합물(17-2, LJ0-375) 제조

<750> 출발물질로 3' -플루오로-4' -(메틸설포닐아미노)아세트페논 화합물(13-6) 및 (S)-메틸
 CBS 옥사자보로리딘을 사용하는 것만 제외하고 실시예 74-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적
 물질인 (1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에탄올 화합물(17-2)을 수득하였다.

<751> MS (FAB) m/z 234 (MH^+)

<752> 단계 75-2. 4-[(1S)-1-아지도에틸]-1-(메틸설포닐아미노)-2-플루오로벤젠 화합물 (17-4,
 LJ0-376) 제조

<753> 출발물질로 (1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에탄올 화합물 (17-2)을 사용
 하는 것만 제외하고 실시예 74-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물질인
 4-[(1S)-1-아지도에틸]-1-(메틸설포닐아미노)-2-플루오로벤젠 화합물(17-4)을 수득하였다.

<754> MS (FAB) m/z 259 (MH^+)

<755> 단계 75-3. (1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(17-6) 제조

- <756> 출발물질로 4-[(1S)-1-아지도에틸]-1-(메틸설포닐아미노)-2-플루오로벤젠 화합물(17-4)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 74-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 (1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물(17-6)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (13-12)와 동일하다.
- <757> 단계 75-4. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(17-8, LJO-378) 제조
- <758> 출발물질로 (1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민 화합물 (17-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(17-8)(수율 79%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (15-2)와 동일하다.
- <759> 실시예 76. N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-1, MK-229)의 제조
- <760> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 흰색고체의 N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-1)을 수득하였다 (수율 84%).
- <761> 녹는점: 62-64℃
- <762> $[\alpha] = -10.8$ (CHCl₃, c 1.0)

<763> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.35 (m, 9 H), 6.61 (bs, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 6.15 (bt, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.10 (dd, 1 H), 3.6-3.75 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.55 (dd, 1 H), 2.54 (dd, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.29 (bs, 1 H), 1.49 (d, 3 H), 1.21 (m, 9 H)

<764> MS (EI) m/z 505 (M^+)

<765> 실시예 77. N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-2, MK-202)의 제조

<766> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 흰색고체의 N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-2)을 수득하였다 (수율 76%).

<767> 녹는점: 58-62°C

<768> $[\alpha] = +2.04$ (CHCl_3 , c 1.0)

<769> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.35 (m, 9 H), 6.37 (bs, 1 H), 6.11 (bs, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 3.7-3.9 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.54 (ddd, 2 H), 2.17 (bs, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.21 (m, 9 H)

<770> MS (FAB) m/z 506 (MH^+)

<771> 실시예 78. N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-3, MK-230)의 제조

<772> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물 흰색고체상의 N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{[(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-3)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-2)와 동일하다 (수율 81%).

<773> 녹는점: 58-62℃

<774> $[\alpha] = -2.48$ (CHCl₃, c 1.0)

<775> MS (EI) m/z 505 (M⁺)

<776> 실시예 79. N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{[(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-4, MK-228)의 제조

<777> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{[(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-4)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-1)과 동일하다 (수율 88%).

<778> 녹는점: 62-64℃

<779> $[\alpha] = +11.61$ (CHCl₃, c 1.0)

<780> MS (EI) m/z 506 (MH⁺).

<781> 실시예 80. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-5, LJ0-388)의 제조

<782> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-5)을 수득하였다(수율 87%).

<783> 녹는점: 77°C

<784> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15-7.35 (m, 4 H), 6.8-7.05 (m, 4 H), 6.36 (bs, 1 H), 6.18 (bs, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 3.55-3.75 (bs, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 2.95-3.0 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.20 (m, 9 H)

<785> MS (FAB) m/z 534 (MH^+)

<786> 실시예 81. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-6, SU-472)의 제조

<787> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-6)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-5)와 동일하다.

<788> 실시예 82. N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-7)의 제조

<789> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-7)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-5)와 동일하다.

- <790> 실시예 83. N-[(2R)-2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-8, SU-512)의 제조
- <791> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-[(2R)-2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-8)을 수득하였다.
- <792> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34 (bd, 2 H), 7.19 (bd, 2 H), 6.7-7.05 (m, 3 H), 6.29 (bs, 1 H), 6.15 (bs, 1 H), 4.81 (bs, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.5-3.75 (m, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5 (d, 3 H), 1.21 (m, 9 H)
- <793> 실시예 84. N-[(2S)-2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-9)의 제조
- <794> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[(2S)-2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-9)을 수득하였다.
- <795> MS (FAB) m/z 534 (MH^+)
- <796> 실시예 85. N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-10, LJO-401)의 제조

- <797> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-10)을 수득하였다(수율84%).
- <798> 녹는점: 87℃
- <799> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.0-7.35 (m, 8 H), 6.43 (bs, 1 H), 6.19 (bs, 1 H), 4.83 (bs, 1 H), 3.55-3.75 (bs, 3 H), 3.1-3.3 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.28 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H)
- <800> MS (FAB) m/z 562 (MH^+)
- <801> 실시예 86. N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-11, LJ0-344)의 제조
- <802> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-11)을 수득하였다(수율 76%).
- <803> 녹는점: 73℃
- <804> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (m, 1 H), 6.8-7.2 (m, 5 H), 6.75 (bs, 1 H), 6.30 (bs, 1 H), 6.22 (bs, 1 H), 4.89 (bs, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.6-3.9 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 3.0 (m, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.22 (m, 9 H)
- <805> MS (FAB) m/z 552 (MH^+)

- <806> 실시예 87. N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-12, LJ0-356)의 제조
- <807> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-12)(수율 74%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-11)과 동일하다.
- <808> 실시예 88. N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-13, LJ0-379)의 제조
- <809> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-13)(수율 74%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-11)과 동일하다.
- 810> 실시예 89. N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-14, LJ0-366)의 제조
- 811> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-14)을 수득하였다(수율 73%).
- 312> 녹는점: 78℃

<813> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (m, 1 H), 7.0–7.35 (m, 6 H), 6.53 (bs, 1 H), 6.24 (bt, 1 H), 6.17 (bs, 1 H), 4.92 (bs, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.6–3.9 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 3.0 (m, 3 H), 2.4–2.6 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 1.4–1.5 (m, 3 H), 1.29 (m, 9 H), 1.22 (m, 9 H)

<814> MS (FAB) m/z 580 (MH^+)

<815> 실시예 90. N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-15, LJ0-377)의 제조

<816> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-15)(수율 93%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-14)와 동일하다.

<817> 실시예 91. N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(18-16)의 제조

<818> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(18-16)(수율 93%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (18-14)와 동일하다.

<819> 실시예 92. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아(19-13, SU-692)의 제조

<820> 단계 92-1. (2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 아민 화합물(19-1, YHS-43) 제조

<821> 시판되는 (2R)-N-(t-부톡시카르보닐) 페닐알라니올 3.323g을 메틸렌클로라이드 50 ml에 녹인 후, 트리에틸아민 7.4ml 및 피바로일클로라이드 2.4 ml을 적가한다. 혼합용액을 4시간 동안 실온에서 교반 후 감압농축한다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:4) 혼합용매 조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 에스테르 화합물을 얻는다. 얻어진 화합물을 메틸렌클로라이드 10 ml에 녹인 후, 트리플루오르아세트 산 2.5 ml 적가한다. 혼합용액을 상온에서 2시간 동안 교반 후 감압농축하여 (2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 아민을 수득하였다. 이 화합물은 바로 다음 반응에 이용하였다.

<822> 단계 92-2. (2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 이소티오시아네이트 화합물(19-3, SU-684)

제조

<823> 출발물질로 DMF 1ml에 녹인 (2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 아민 화합물(19-1) 1mM 및 트리에틸아민(Et₃N) 1mM 혼합물에 DMF 2ml에 교반하여 녹인 1,1-티오카르보닐 디이미다졸 1.2mM 용액을 50℃에서 1분 동안 점적한 후, 실온에서 10분 동안 방치하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트:헥산(1:5) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 (2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 이소티오시아네이트 화합물(19-3)을 수득하였다(수율 89%).

<824> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15-7.35 (m, 5 H), 4.22 (dd, 1 H), 4.02-4.12 (m, 2 H), 2.94 (d, 2 H), 1.25 (s, 9 H)

<825> 단계 92-3. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-5, SU-688) 제조

<826> 출발물질로 (R 또는 S)- α -메틸-4-니트로벤질 아민 히드로클로라이드 1.1mM 및 메틸렌클로라이드 8mL 혼합용액에 트리에틸아민 1.1mM을 적가하여 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응혼합물이 맑아지면 메틸렌클로라이드 2mL에 이소티오시아네이트 1mM을 녹인 혼합물을 적가하여 실온에서 하루밤동안 교반하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 에틸아세테이트:헥산(1:2 또는 1:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 황색 오일상의 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-5)을 수득하였다(수율 81%).

<827> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (d, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.15-7.35 (m, 5 H), 6.60 (bs, 1 H), 6.08 (bs, 1 H), 5.22 (bs, 1 H), 4.47 (bs, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 2 H), 2.96 (dd, 1 H), 2.80 (dd, 1 H), 1.49 (d, 3 H), 1.16 (s, 9 H)

<828> 단계 92-4. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-9, SU-690) 제조

<829> 연마지(sand paper)로 알루미늄 호일(두께:0.05mm, 12.174mM) 328mg의 표면을 거칠게 하여 가로 세로 0.5cm 정도의 길이로 잘라 반응플라스크에 넣어 무게를 재었다. 격렬하게 수소기체가 발생할 때까지 5% 수산화칼륨을 적가하여 준 후, 용액은 따라서 버렸다. 수소기체로 코팅된 알루미늄호일을 물로 두차례 세척하여 0.5% 염화수은용액에 2분 동안 방치한 다음 염화수은

용액은 따라서 버렸다. 알루미늄호일을 물, 에탄올 및 디에틸이더로 수회 세척하여 주었다. 준비된 아말감(Amalgam)에 10ml 디에틸이더에 녹은

N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물 (19-5, 0.406mM) 180mg 혼합용액 및 물을 적가하여 준 다음 반응혼합물을 30분 동안 환류하여 TLC로 반응을 완결한 후 반응혼합물을 실온에서 냉각시키고 셀라이트 545(0.7cm)위에 황산마그네슘(0.7cm)이 뿌려진 유리 깔대기로 여과하였다. 얻어진 여과물은 회전증발농축기를 사용하여 증발건조하여, 목적물인 무색 오일상의 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-9)을 수득하였다(수율 96%).

<830> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15-7.35 (m, 5 H), 7.00 (d, 2 H), 6.63 (d, 2 H), 6.30 (bs, 1 H), 5.70 (bs, 1 H), 4.75 (bs, 1 H), 4.52 (bs, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.77 (dd, 1 H), 1.41 (d, 3 H), 1.16 (s, 9 H)

<831> 단계 92-5. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-13, SU-692) 제조

<832> 상기 실시예 92-4에서 얻은 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-9) 0.5mM 및 피리딘 2ml 혼합용액에 메탄설포닐 클로라이드 0.75mM을 0°C에서 첨가하여 준 다음 10분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트:헥산(1:1)혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 연한 황색 고체상의 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-13)을 수득하였다(수율 92%).

<833> 녹는점: 59-61°C

<834> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.35 (m, 9 H), 6.62 (bs, 1 H), 5.88 (bs, 1 H), 4.84 (bs, 1 H), 4.65 (bs, 1 H), 4.00 (bd, 1 H), 3.76 (dd, 2 H), 2.9-3.05 (m, 4 H), 2.80 (dd, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.18 (s, 9 H)

<835> MS (FAB) m/z 492 (MH^+)

<836> 실시예 93. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아(19-14, SU-704)의 제조

<837> 단계 93-1. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(R)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-6, SU-698) 제조

<838> 상기 실시예 92-1 내지 92-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(R)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-6)(수율 94%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (19-5)와 동일하다.

<839> 녹는점: 99-100°C

<840> 단계 93-2. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(R)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-10, SU-702) 제조

<841> 출발물질로 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(R)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 황색 오일상의 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(R)- α -메틸-4-아미노

벤질]티오우레아 화합물(19-10)(수율 97%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(19-9)와 동일하다.

<842> 단계 93-3. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)

벤질]티오우레아 화합물(19-14, SU-704) 제조

<843> 출발물질로 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-10)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 황색 고체상의 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-14)(수율 51%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (19-13)과 동일하다.

<844> 녹는점: 61-64°C

<845> MS (FAB) m/z 492 (MH^+)

<846> 실시예 94. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아(19-15, SU-720)의 제조

<847> 단계 94-1. (2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 아민 화합물(19-2, YHS-45) 제조

<848> 상기 실시예 92-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 (2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필아민 화합물(19-2)를 수득하였다.

<849> MS (FAB) m/z 236 (MH^+)

<850> 단계 94-2. (2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 이소티오시아네이트 화합물(19-4, SU-686)

제조

<851> 출발물질을 (2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 아민 화합물(19-2)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 무색 오일상의 (2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 이소티오시아네이트 화합물(19-4)(수율 89%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (19-3)과 동일하다.

<852> 단계 94-3. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(S)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-7, SU-714) 제조

<853> 출발물질로 (2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필 이소티오시아네이트 화합물(19-4)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(S)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-7)을 수득하였다(수율 78%).

<854> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.18 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.05-7.3 (m, 5 H), 6.64 (bs, 1 H), 6.12 (bs, 1 H), 5.12 (bs, 1 H), 4.62 (bs, 1 H), 4.19 (dd, 1 H), 4.00 (dd, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.64 (bs, 1 H), 1.55 (d, 3 H), 1.19 (s, 9 H)

<855> 단계 94-4. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N'-[(S)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-11, SU-716) 제조

<856> 출발물질로 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-니트로벤질] 티오우레아 화합물(19-7)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 연한 황색 오일상의 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-11)을 수득하였다(수율 86%).

<857> ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.95-7.25 (m, 7 H), 6.67 (d, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 5.80 (d, 1 H), 4.83 (bs, 1 H), 4.53 (bs, 1 H), 4.07 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 2 H), 3.60 (bs, 2 H), 2.84 (dd, 1 H), 2.49 (dd, 1 H), 1.44 (d, 3 H), 1.20 (s, 9 H)

<858> 단계 94-5. N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-15, SU-720) 제조

<859> 출발물질로 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-아미노벤질] 티오우레아 화합물(19-11)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 연한 황색 고체상의 N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-15)을 수득하였다(수율 93%).

<860> 녹는점: 61-64°C

<861> $[\alpha] = +11.5$ (c 1.00, CHCl_3)

<862> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (bs, 1 H), 7.15-7.3 (m, 7 H), 7.05 (d, 2 H), 6.78 (bs, 1 H), 6.02 (bs, 1 H), 4.76 (bs, 2 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.89 (dd, 1 H), 2.55 (bs, 1 H), 1.50 (d, 3 H), 1.19 (s, 9 H)

<863> MS (FAB) m/z 492 (MH^+)

- <864> 실시예 95. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아(19-16, SU-710)의 제조
- <865> 단계 95-1. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-8, SU-700) 제조
- <866> 상기 실시예 94-1 내지 94-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 황색 오일상의 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-8)(수율 82%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(19-7)와 동일하다.
- <867> 단계 95-2. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-12, SU-706) 제조
- <868> 출발물질로 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-니트로벤질]티오우레아 화합물(19-8)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 황색 오일상의 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-12)(수율 93%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물(19-11)과 동일하다.
- <869> 단계 95-3. N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-16, SU-710) 제조

<870> 출발물질로 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-아미노벤질]티오우레아 화합물(19-12)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색 고체상의 N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아 화합물(19-16)(수율 85%)을 수득하였으며, 분광학적 데이터는 화합물 (19-15)와 동일하다.

<871> 녹는점: 59-61°C

<872> $[\alpha] = -18.2$ (c 1.00, CHCl₃)

<873> MS (FAB) m/z 492 (MH⁺)

<874> 실시예 96. N-(4-*t*-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]프로필}티오우레아(20-12, LJO-399)의 제조

<875> 단계 96-1. 2-플루오로-4-비닐아닐린 화합물(20-1, LJO-324) 제조

<876> 출발물질로 톨루엔 50ml에 녹인 2-플루오로-4-요오드아닐린(10mM) 2.37g 혼합물에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.5mM) 0.578g, 트리부틸비닐(12mM) 3.5ml 및 소량의 2,6-디-*tert*-부틸-4-메틸페놀을 적가하여 1시간 동안 100°C에서 가열하였다. 얻어진 반응혼합물을 셀라이트로 여과하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 에틸아세테이트:헥산(1:5) 혼합용매 조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 황색 오일상의 2-플루오로-4-비닐아닐린 화합물(20-1)을 수득하였다(수율 93%, 1.275g).

<877> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.08 (dd, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.71 (t, 1 H), 6.57 (dd, 1 H), 5.55 (d, 1 H), 5.09 (dd, 1 H), 3.75 (bs, 2 H)

<878> 단계 96-2. N-(2-플루오로-4-비닐페닐)메탄설폰아미드(20-2, LJ0-325)의 제조

<879> 상기 실시예 96-1에서 얻은 2-플루오로-4-비닐아닐린 화합물(20-1, 7mM) 0.96g을 10mL 피리딘에 녹여 0°C로 냉각한 다음 메탄설폰닐 클로라이드(8.4mM) 0.644mL를 적가하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:3) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(2-플루오로-4-비닐페닐)메탄설폰아미드 화합물(20-2)을 수득하였다(수율 91%, 1.372g).

<880> 녹는점: 82°C

<881> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.15-7.25 (m, 2 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.50 (bs, 1 H, NHSO_2), 5.72 (d, 1 H), 5.32 (dd, 1 H), 3.03 (s, 3 H)

<882> 단계 96-3. N-(2-플루오로-4-포밀페닐)메탄설폰아미드 화합물(20-3, LJ0-326) 제조

<883> 상기 실시예 96-2에서 얻은 N-(2-플루오로-4-비닐페닐)메탄설폰아미드 화합물(20-2, 5mM) 1.076g을 아세톤:물(1:1) 20mL 혼합용매로 녹인 후 소량의 오스뮴 테트로옥사이드(4 wt% 용액 in hydroperoxide) 및 소듐페리오테이트(10mM) 2.139g을 적가하여 실온에서 1시간 동안

교반하였다. 반응혼합물은 진공농축하였으며 얻어진 잔사는 소듐티오설파이트(sodium thiosulfate) 용액을 적가한 후 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였으며, 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:2) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피 방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(2-플루오로-4-포밀페닐)메탄설포아미드 화합물(20-3)을 수득하였다(수율 48%, 0.521g).

884> 녹는점: 151℃

885> ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.92 (d, 1 H), 7.78 (t, 1 H), 7.65-7.74 (m, 2 H), 6.92 (bs, 1 H), 3.15 (s, 3 H)

886> 단계 96-4. N-[2-플루오로-4-(1-히드록시프로필)페닐]메탄설포아미드(20-4, LJ0-337)의 제조

887> 상기 실시예 96-3에서 얻은 N-(2-플루오로-4-포밀페닐)메탄설포아미드 화합물(20-3)을 THF 20ml에 녹여 0℃로 냉각시킨 다음 그리그나드시약($\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_3$) 4mM을 적가하여 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 포화 암모늄클로라이드 용액으로 반응을 중지하고 물로 희석하여 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층은 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 N-[2-플루오로-4-(1-히드록시프로필)페닐]메탄설포아미드 화합물(20-4)을 수득하였다(수율 92%).

<888> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (t, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.45 (bs, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 0.93 (t, 3 H)

<889> 단계 96-5. N-[2-플루오로-4-(1-아지도프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-8, LJ0-397) 제조

<890> 상기 실시예 96-4에서 얻은 N-[2-플루오로-4-(1-히드록시프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-4) 1mM을 톨루엔 10mL에 녹여 0°C로 냉각시킨 다음 디페닐포스포리아지드(1.2mM) 0.26 mL 및 1,8-디아자비시크로[5,4,0]운데크-7-엔(1.2mM) 0.18mL을 적가하여 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, 다시 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고 얻어진 유기층은 5% 염산 10mL, 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:3) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 N-[2-플루오로-4-(1-아지도프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-8)을 수득하였다(수율 91%).

<891> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.56 (t, 1 H), 7.0-7.1 (m, 2 H), 6.70 (bs, 1 H), 4.34 (t, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 1.7-1.8 (m, 2 H, CH_2), 0.93 (t, 3 H)

<892> 단계 96-6. N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설폰아미노)-3-플루오로페닐]프로필}티오우레아 화합물(20-12, LJ0-399) 제조

<893> 상기 실시예 96-5에서 얻은 N-[2-플루오로-4-(1-아지도프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-8) 1mm 및 10ml 메탄올에 용해시킨 10% 팔라듐-활성탄(Pd-C) 50mg을 1시간 동안 수소가스에 수소화반응을 시키고 반응혼합물은 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 DMF 3ml에 녹여 4-tert-부틸벤질-이소티오시아네이트(1mm) 0.205g을 적가하여 실온에서 3시간 동안 교반한 후 반응혼합물을 물로 희석하여 에틸아세테이트로 수회에 걸쳐 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산(1:1) 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설폰아미노)-3-플루오로페닐]프로필)티오우레아 화합물(20-12)을 수득하였다(수율 82%).

<894> 녹는점: 85℃

<895> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (t, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.76 (bs, 1 H), 6.24 (bs, 2 H), 4.88 (bs, 1 H), 4.55 (bs, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H), 0.82 (t, 3 H)

<896> MS (FAB) m/z 452 (MH^+)

<897> 실시예 97. N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설폰아미노)-3-플루오로페닐]-2-메틸프로필)티오우레아(20-13, LJO-402)의 제조

<898> 단계 97-1. N-[2-플루오로-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)페닐]메탄설폰아미드(20-5, LJO-396)의 제조

<899> 출발물질로 N-(2-플루오로-4-포밀페닐)메탄설폰아미드 화합물(20-3)을 사용하여 그리그 나드시약($R=CH(CH_3)_2$)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 N-[2-플루오로-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-5)을 수득하였다 (수율90%).

<900> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.62 (bs, 1 H), 4.38 (d, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H), 0.83 (d, 3 H)

<901> 단계 97-2. N-[2-플루오로-4-(1-아지도-2-메틸프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물 (20-9, LJ0-398) 제조

<902> 출발물질로 N-[2-플루오로-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물 (20-5)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 N-[2-플루오로-4-(1-아지도-2-메틸프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-9)을 수득하였다(수율 85%).

<903> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.57 (t, 1 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.64 (bs, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 3.05 (s, 3 H, SO_2CH_3), 1.93 (m, 1 H), 0.99 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H)

<904> 단계 97-3. N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설폰닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-메틸페닐)티오우레아 화합물(20-13, LJ0-402) 제조

<905> 출발물질을 N-[2-플루오로-4-(1-아지도-2-메틸프로필)페닐]메탄설폰아미드 화합물(20-9)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-6과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를

갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-메틸페닐}티오우레아 화합물(20-13)을 수득하였다(수율87%).

<906> 녹는점: 84℃

<907> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (t, 1 H), 7.36 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 6.85-6.95 (m, 2 H), 6.78 (bs, 1 H), 6.25 (bs, 2 H), 4.81 (bs, 1 H), 4.53 (bs, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.30 (s, 9 H), 0.77 (m, 6 H)

<908> MS (FAB) m/z 466 (MH^+)

<909> 실시예 98. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐](페닐)메틸}티오우레아(20-14, LJO-403)의 제조

<910> 단계 98-1. N-{2-플루오로-4-[히드록시(페닐)메틸]페닐}메탄설포나미드 화합물(20-6, LJO-330) 제조

<911> 출발물질로 N-(2-플루오로-4-포밀페닐)메탄설포나미드 화합물(20-3)을 사용하여 그리그 나드시약($\text{R}=\text{Ph}$)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-{2-플루오로-4-[히드록시(페닐)메틸]페닐}메탄설포나미드 화합물(20-6)을 수득하였다(수율 100%).

<912> 녹는점: 91℃

<913> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.3-7.38 (m, 5 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 6.46 (bs, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.99 (bs, 1 H)

<914> 단계 98-2. N-{2-플루오로-4-[아지도(페닐)메틸]페닐}메탄설포아미드 화합물(20-10, LJO-335)

제조

<915> 출발물질로 N-{2-플루오로-4-[히드록시(페닐)메틸]페닐}메탄설포아미드 화합물(20-6)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-{2-플루오로-4-[아지도(페닐)메틸]페닐}메탄설포아미드 화합물(20-10)을 수득하였다(수율 84%).

<916> 녹는점: 60℃

<917> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.56 (t, 1 H), 7.25-7.45 (m, 5 H), 7.1-7.15 (m, 2 H), 6.48 (bs, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 3.03 (s, 3 H)

<918> 단계 98-3. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐](페닐)메틸}티오우레아 화합물(20-14, LJO-403) 제조

<919> 출발물질로 N-{2-플루오로-4-[아지도(페닐)메틸]페닐}메탄설포아미드 화합물 (20-10)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-6과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐](페닐)메틸}티오우레아 화합물(20-14)을 수득하였다(수율 92%).

<920> 녹는점: 191℃

<921> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 7.25-7.4 (m, 7 H), 7.13 (d, 2 H), 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.51 (bs, 1 H), 6.30 (bs, 1 H), 6.23 (bs, 1 H), 4.58 (bs, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

<922> MS (FAB) m/z 500 (MH^+)

<923> 실시예 99. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-페닐에틸}티
오우레아(20-15, LJO-395)의 제조

<924> 단계 99-1. N-[2-플루오로-4-(1-히드록시-2-페닐에틸)페닐]메탄설포나미드 화합물 (20-7,
LJO-336) 제조

<925> 출발물질로 N-(2-플루오로-4-포밀페닐)메탄설포나미드 화합물(20-3)을 사용하여 그리그
나드시약($R=CH(CH_3)_2$)를 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-4와 동일한 방법으로 수행하여, 목
적물인 하기 물성치를 갖는 황색 고체상의 N-[2-플루오로-4-(1-히드록시-2-페닐에틸)페닐]메탄
설포나미드 화합물(20-7)을 수득하였다(수율 94%).

926> 녹는점: 123°C

927> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54 (t, 1 H), 7.1-7.35 (m, 7 H), 6.44 (bs, 1 H), 4.89 (m, 1 H),
3.02 (s, 3 H), 2.98 (ddd of AB, 2 H), 1.98 (d, 1 H)

928> 단계 99-2. N-[2-플루오로-4-(1-아지도-2-페닐에틸)페닐]메탄설포나미드 화합물 (20-11,
LJO-394) 제조

929> 출발물질을 N-[2-플루오로-4-(1-히드록시-2-페닐에틸)페닐]메탄설포나미드 화합물(20-7)
을 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를
갖는 백색 고체상의 N-[2-플루오로-4-(1-아지도-2-페닐에틸)페닐]메탄설포나미드 화합물
(20-11)을 수득하였다(수율94%).

<930> 녹는점: 74℃

<931> ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.55 (t, 1 H), 7.0-7.3 (m, 7 H), 6.62 (bs, 1 H), 4.66 (t, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.00 (ddd of AB, 2 H)

<932> 단계 99-3. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-페닐에틸}티오우레아 화합물(20-15, LJO-395) 제조

<933> 출발물질을 N-[2-플루오로-4-(1-아지도-2-페닐에틸)페닐]메탄설포나미드 화합물(20-11)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 96-6과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-페닐에틸}티오우레아 화합물(20-15)을 수득하였다(수율 93%).

<934> 녹는점: 116℃

<935> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (t, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.2-7.3 (m, 5 H), 7.06 (d, 2 H), 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.63 (bs, 1 H), 6.11 (bs, 1 H), 5.45 (bs, 1 H), 4.43 (bs, 2 H), 3.06 (d, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

936> MS (FAB) m/z 514 (MH^+)

937> 실시예 100. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 (21-7, CHK-593)의 제조

938> 단계 100-1. 벤질N-{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물 (21-1, CHK-582) 제조

<939> 출발물질로 실시예 39에서 얻은 2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-11)을 톨루엔 6ml에 녹인 다음, 4A 분자체(molecular sieve) 200mg, 트리에틸아민 1.3mM 및 디페닐포스포릴 아지드(diphenylphosphoryl azide) 1.3mM을 적가하여 1시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응혼합물을 실온에서 냉각시킨 후 벤질알콜 20mM을 적가하여 110℃에서 12시간 동안 가열하여 진공농축을 수행하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매 조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 벤질N-{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-1)을 수득하였다.

<940> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25-7.4 (m, 7 H), 7.12 (bd, 2 H), 6.60 (bs, 1 H), 5.22 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H)

<941> 단계 100-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(21-7, CHK-593) 제조

<942> 상기 실시예 100-1에서 얻은 벤질N-{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-1) 0.5mM 및 10ml 메탄올에 녹인 5% 팔라듐-활성탄 100mg을 1시간 동안 수소가스 하에 수소화반응을 시키고 회전증발농축기를 사용하여 용매는 증발시킨 다음, 얻어진 잔사는 DMF 5ml에 녹여 4-t-부틸벤질 이소티오시아네이트 0.5mM을 적가하여 하루밤 동안 교반하였다. 반응혼합물을 물로 세척하고 얻어진 잔사는 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖

는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(21-7)을 수득하였다(수율 94%).

<943> 녹는점: 161-164℃

<944> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42 (d, 2 H), 7.22 (dd, 4 H), 6.83 (bs, 1 H), 6.80 (d, 2 H), 6.63 (bs, 1 H), 5.23 (bt, 1 H), 4.58 (d, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H), 1.28 (s, 9 H)

<945> MS (FAB) m/z 434 (MH^+)

<946> 실시예 101. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(21-8, CHK-660)의 제조

<947> 단계 101-1. 벤질N-{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-2, CHK-657) 제조

<948> 출발물질로 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(7-4)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 벤질N-{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-2)을 수득하였다.

<949> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (t, 1 H), 7.34 (bs, 5 H), 7.15-7.2 (m, 2 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.18 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H)

<950> 단계 101-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(21-8, CHK-660) 제조

- 951> 출발물질로 상기 실시예 101-1에서 얻은 벤질N-{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-2)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(21-8)을 수득하였다.
- 952> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 7.18-7.3 (m, 4 H), 6.86 (d, 2 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.20 (bs, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H), 1.29 (s, 9 H)
- 953> MS m/z 486 (MNa^+)
- 954> 실시예 102. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아(21-9, CHK-629)의 제조
- 955> 단계 102-1. 벤질N-{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-3, CHK-646) 제조
- 956> 출발물질로 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산 화합물(8-12)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 벤질N-{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-3)을 수득하였다.
- 957> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, 1 H), 7.34 (bs, 5 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.74 (bs, 1 H, NHSO_2), 5.21 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H)

<958> 단계 102-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(21-9, CHK-629) 제조

<959> 출발물질로 상기 실시예 102-1에서 얻은 벤질N-{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}카바메이트 화합물(21-3)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아 화합물(21-9)을 수득하였다 (수율 69%).

<960> 녹는점: 148-150℃

<961> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.94-7.0 (m, 2 H), 6.80 (d, 3 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.31 (t, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H), 1.29 (s, 9 H)

<962> 실시예 103. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아 (22-7, CHK-579)의 제조

<963> 단계 103-1. 벤질N-{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물 (22-1, CHK-577) 제조

<964> 출발물질로 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물 (11-7)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 벤질N-{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물 (22-1)을 수득하였다.

<965> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (bs, 5 H), 7.24 (bd, 2 H), 7.13 (bd, 2 H), 6.32 (bs, 1 H), 5.46 (bs, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.2-1.35 (m, 4 H)

<966> 단계 103-2. N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필)티오우레아 화합물(22-7, CHK-579) 제조

<967> 출발물질로 벤질N-(1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필)카바메이트 화합물(22-1)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필)티오우레아 화합물(22-7)을 수득하였다 (수율 78%).

<968> 녹는점: 110-113°C

<969> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (d, 2 H), 7.17 (m, 4 H), 7.05 (d, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 1.7-1.9 (m, 2 H), 0.85 (t, 2 H)

<970> 실시예 104. N-(4-t-부틸벤질)-N'-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필)티오우레아(22-8)의 제조

<971> 단계 104-1. 벤질N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필)카바메이트 화합물(22-2) 제조

<972> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(10-6)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 벤질

N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물(22-2)을 수득하였다.

<973> MS (FAB) m/z 379 (MH⁺)

<974> 단계 104-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아 화합물(22-8) 제조

<975> 출발물질로 벤질N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물(22-2)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 100-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아 화합물(22-8)을 수득하였다.

<976> MS (FAB) m/z 450 (MH⁺)

<977> 실시예 105. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아(22-9, CHK-631)의 제조

<978> 단계 105-1. 벤질N-{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물(22-3, CHK-627) 제조

<979> 출발물질로 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산 화합물(11-8)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 벤질N-{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물(22-3)을 수득하였다(수율 86%).

<980> 녹는점: 100-103℃

<981> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42 (d, 1 H), 7.35 (bs, 5 H), 6.88 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.68 (bs, 1 H, NHSO_2), 5.46 (bs, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 1.2-1.3 (m, 4 H)

<982> 단계 105-2. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아 화합물(22-9, CHK-631) 제조

<983> 출발물질로 벤질N-{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}카바메이트 화합물(22-3)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 100-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아 화합물(22-9)을 수득하였다.

<984> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.7-6.85 (m, 3 H), 6.20 (bs, 1 H), 5.78 (bs, 1 H), 4.58 (ddd, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.7-1.9 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H), 0.88 (t, 2 H)

<985> 실시예 106. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}우레아 (23-1, MK-82)의 제조

<986> 출발물질로 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸 아민 화합물(13-11)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의

N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설폰아미노)페닐]에틸}우레아 화합물(23-1)을 수득하였다 (수율 83%).

<987> 녹는점: 95-98°C

<988> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.31 (d, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<989> MS (EI) m/z 403 (M⁺)

<990> 실시예 107. N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]에틸}우레아 (23-2, MK-205)의 제조

<991> 출발물질로 1-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]에틸 아민 화합물(13-12)을 사용하는 것만 제외하고, 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설폰아미노)페닐]에틸}우레아 화합물(23-2)을 수득하였다 (수율 70%).

<992> 녹는점: 152-154°C

<993> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (t, 1 H), 7.34 (bd, 2 H), 7.18 (bd, 2 H), 7.0-7.08 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 4.30 (ddd, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

<994> MS (FAB) m/z 422 (MH⁺)

<995> 실시예 108. N-(4-tert-부틸벤질)-N' -[4-(메틸설포닐아미노)페닐]티오우레아(24-6, KMJ-630)의 제조

<996> 단계 108-1. t-부틸 N-(4-니트로페닐)카바메이트 화합물(24-1, KMJ-604) 제조

<997> 출발물질로 아민 10mM 및 Boc_2O 12 mM을 테트라하이드로퓨란 20ml에 녹인 후, 상온에서 16시간 교반한 다음 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 용출용매로 에틸아세테이트:헥산 혼합용매 조건하에 실리카겔로 충전한 플래쉬 컬럼크로마토그래피방법으로 정제하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란 고체상의 t-부틸 N-(4-니트로페닐)카바메이트 화합물(24-1)을 수득하였다(수율 50%).

<998> 녹는점: 95-97°C

<999> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (bd, 2 H), 7.54 (bd, 2 H), 1.41 (s, 9 H)

1000> 단계 108-2. t-부틸 N-메틸-N-(4-니트로페닐)카바메이트 화합물(24-2, KMJ-608) 제조

1001> 출발물질로 t-부틸 N-(4-니트로페닐)카바메이트화합물(24-1)화합물을 사용하는 것만 제외하고 실시예 38-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란 오일상의 t-부틸 N-메틸-N-(4-니트로페닐)카바메이트 화합물(24-2)을 수득하였다(수율 73%).

1002> ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (bd, 2 H), 7.42 (bd, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H)

1003> 단계 108-3. t-부틸 N-메틸-N-(4-아미노페닐)카바메이트 화합물(24-3, KMJ-618) 제조

1004> 출발물질로 부틸 N-메틸-N-(4-니트로페닐)카바메이트 화합물(24-2)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 무색 오일상의 t-부틸 N-메틸-N-(4-아미노페닐)카바메이트 화합물(24-3)을 수득하였다(수율 99%).

1005> ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.91 (bd, 2 H), 6.55 (bd, 2 H), 3.51 (bs, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H)

1006> 단계 108-4. t-부틸 N-메틸-N-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]카바메이트 화합물(24-4, KMJ-622)

제조

1007> 출발물질로 t-부틸 N-메틸-N-(4-아미노페닐)카바메이트 화합물(24-3)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 1-3과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란 고체상의 t-부틸 N-메틸-N-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]카바메이트 화합물(24-4)을 수득하였다 (수율 98%).

008> 녹는점: 154-156°C

009> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.3 (m, 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H)

1010> 단계 108-5. N-[4-(메틸아미노)페닐]메탄설포나미드 화합물(24-5, KMJ-624) 제조

1011> 출발물질로 t-부틸 N-메틸-N-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]카바메이트 화합물(24-3)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 92-1과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 노란 고체상의 N-[4-(메틸아미노)페닐]메탄설포나미드 화합물(24-5)을 수득하였다(수율 78%).

12> 녹는점: 128-130°C

1013> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1 (bd, 2 H), 6.58 (bd, 2 H), 5.99 (bs, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H)

1014> 단계 108-6. N-(4-t-부틸벤질)-N'-메틸-N'-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]티오우레아 화합물 (24-6, KMJ-630) 제조

1015> 출발물질로 N-[4-(메틸아미노)페닐]메탄설포아미드 화합물(24-5)을 사용하는 것만 제외하고 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색 고체상의 N-(4-t-부틸벤질)-N'-메틸-N'-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]티오우레아 화합물(24-6)을 수득하였다(수율 48%).

1016> 녹는점: 186-188°C

1017> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.2-7.35 (m, 5 H), 7.12 (bd, 2 H), 6.67 (bs, 1 H), 5.58 (bt, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.28 (s, 9 H)

18> 실시예 109. N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)아세트아미드(25-1, KMJ-586)의 제조

19> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 백색고체의 N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)아세트아미드 화합물(25-1)을 수득하였다(수율 36%).

20> 녹는점: 134-146°C

1021> 실시예 110. N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)프로판아미드(25-2, KMJ-552)의 제조

1022> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)프로판아미드 화합물(25-2)을 수득하였다 (수율 29%).

1023> 녹는점: 152-154℃

1024> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (t, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 6.95-7.02 (m, 2 H), 6.82 (bs, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.93 (t, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 1.34 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

1025> MS (FAB) m/z 421 (MH^+)

1026> 실시예 111. N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)-2-프로펜아미드(25-3, KMJ-570)의 제조

1027> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색고체상의 N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)-2-프로펜아미드 화합물(25-3)을 수득하였다 (수율 37%).

1028> 녹는점: 154-156 °C

1029> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (d, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.41 (dd, 4 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 6.54 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.88 (d, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H), 1.32 (s, 9 H)

<1030> MS(FAB) m/z 419 (MH^+)

<1031> 실시예 112. N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)프로판아미드(25-4, CHK-602)의 제조

<1032> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)프로판아미드 화합물(25-4)을 수득하였다.

<1033> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (t, 1 H), 6.9-7.1 (m, 5 H), 6.43 (bs, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.90 (t, 2 H), 2.49 (dt, 2 H), 2.23 (d, 6 H), 1.37 (d, 3 H)

<1034> MS (FAB) m/z 393 (MH^+)

<1035> 실시예 113. N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로펜아미드(25-5, CHK-651)의 제조

<1036> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로펜아미드 화합물(25-5)을 수득하였다.

<1037> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.1-7.26 (m, 5 H), 6.46 (bs, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.27 (bs, 6 H), 1.53 (d, 3 H)

- 1038> 실시예 114. N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-클로로페닐)프로펜아미드(25-6, KMJ-534)의 제조
- 1039> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-클로로페닐)프로펜아미드 화합물(25-6)을 수득하였다 (수율 65%).
- 1040> 녹는점: 170-172℃
- 1041> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48 (t, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 6.92-7.0 (m, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 5.47 (d, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.94 (t, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 1.38 (d, 3 H)
- 1042> MS (FAB) m/z 399 (MH^+)
- 1043> 실시예 115. N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-클로로페닐)-2-프로펜아미드(25-7, KMJ-558)의 제조
- 1044> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 백색고체의 N-(1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸)-3-(4-클로로페닐)-2-프로펜아미드 화합물(25-7)을 수득하였다 (수율 27%).
- 1045> 녹는점: 219-221℃

1046> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59 (d, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.54 (d, 3 H)

1047> MS (FAB) m/z 397 (MH^+)

1048> 실시예 116. N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)부탄아미드(25-8, CHK-647)의 제조

1049> 상기 실시예 1-5와 동일한 방법으로 수행하여, 목적물인 하기 물성치를 갖는 N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)부탄아미드 화합물(25-8)을 수득하였다.

1050> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (t, 1 H), 6.85-7.1 (m, 5 H), 6.46 (bs, 1 H), 5.56 (d, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.58 (t, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 2.19 (t, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H)

51> 실험예 1. 바닐로이드 수용체 친화력(binding affinity) 측정 실험

52> 1) 세포배양

53> VR1의 cDNA (pUHG102 VR1 plasmid)가 감염되어 테트라사이클린의 투여 여부에 따라 VR1의 발현을 조절할 수 있는 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO, ATCC; 미국 세포주 은행 No. CCL-61) 세포로서, 배지에서 테트라사이클린을 제거하면 VR1의 발현이 유도되어지는 테트라사이클린 온/오프 시스템(pTet Off regulatory plasmid, Clontech사, 미국)을 이용하였

다. 안정한 세포주를 확립하기 위하여 푸로마이신 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 선택하였으며, 테트라사이클린(시약번호; T-7660, Sigma-Aldrich사, 미국) $1\mu\text{g}/\text{ml}$, 제니티신 $5\mu\text{g}/\text{ml}$, HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 25nM , 10% PBS가 포함되어진 배지에서 유지되어 졌다. VR1 결합 시험을 위해서 48시간 전에 테트라사이클린을 제거한 후 세포배양하였으며, 테트라사이클린이 없는 배지를 사용하여 T75 플라스크에 세포를 깔은 후, 약 90% 밀도가 될 때까지 세포를 배양하였고, 생리식염수(PBS)로 한번 세척한 후, 0.25% 트립신, 1mM EDTA를 포함한 생리식염수를 이용하여 세포들을 수집하였으며, 수집된 세포들을 가볍게 원심분리하여 침전물을 얻은 후, 사용할 때까지 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다.

54> 2) 수용체 친화력 측정 (Competition binding assay)

55> [3H]레시니페라톡신(RTX)을 이용한 결합 연구는 살라시 등에 의해 발표한 것을 근거로 수행하였다(Szallasi et al.; *Pharmacol. Exp. Ther.*, 262, pp883-888, 1992).

56> 80pM [3H]RTX, 여러 가지 농도의 경쟁적 결합물질, BSA(Cohn fraction V) $0.25\text{ mg}/\text{ml}$, 5×10^4 내지 5×10^5 VR1과 발현 세포를 포함하고 있는 결합시험 혼합물은 최종 부피가 $350\mu\text{l}$ 인 Ca^{2+} 와 Mg^{2+} 과 BSA $0.25\text{mg}/\text{ml}$ 를 포함한 생리식염수에 섞여져 있다. 비-특이적 결합 (Non-specific binding)은 $200\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 비방사성 RTX를 함께 섞어 준 후 측정하였으며, 얼음에 꽂아 두었던 반응 혼합물을 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 60분간 방치하여 반응을 일어나게 하고, 다시 얼음에 꽂음으로써 반응을 종료시켰다. 세포막의 VR1에 결합한 RTX는 원심분리기(12 benchtop centrifuge, 벙크만사)를 사용하여 15분간 최고 속도로 원심분리를 하여 막부분을 침전시켜서 결합하지 않은 RTX와 분리시켰으며, 이렇게 분리된 침전물을 포함한 튜브의 끝을 잘라서 신틸

레이션 카운터(LS 6500, 벡만-컬처사, 미국)를 사용하여 방사선 동위원소의 양을 측정하였다. 평형 결합 계수(equilibrium binding parameter)인 평형상수(K_i), 최대결합계수(B_{max}) 및 협력활성(cooperativity) 등은 오리진 6.0(Origin, MicroCal사) 프로그램을 사용하여 힐(Hill) 방정식에 대입하여 결정하였다. 상기 수행한 수용체 친화력 측정결과를 하기 표 1에 나타내었다.

1057> 3) 화합물 샘플제조

058> 초기 화합물은 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)에 용해하였으며, 결합 시험을 위해서 Ca^{2+} , Mg^{2+} 및 BSA 0.25mg/ml를 포함한 생리식염수에 희석하였다. 칼슘 흡입량 시험법을 위해서도 친화도 실험과 동일한 생리식염수에 희석되었다.

059> 실험예 2. 바닐로이드 수용체 칼슘유입 실험

060> 바닐로이드 수용체에 대한 칼슘의 유입량을 측정하기 위한 실험은 문헌(Lee, J. W.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, p.1713-1720, 2001)에 기재된 VR1을 발현하는 CHO 세포에서의 ^{45}Ca 흡입량(uptake) 측정 실험을 수행하였다.

061> 본 실험에 사용한 사용세포로는 바닐로이드 수용체 1 (VR1)의 cDNA가 감염(transfect)되어 테트라사이클린의 투여 여부에 따라 VR1의 발현을 조절할 수 있는 중국산 햄스터 난소 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포를 사용하였으며 배지에서 테트라사이클린을 제거시에 VR1의 발현이 유도되어지는 시스템을 이용하였다.

1062> 먼저 세포를 20% 내지 40% 정도의 밀도로 24 웰 플레이트(well plate)에 깔아서 37℃에서 24 시간동안 배양 후, 다음날, VR1의 발현을 유도하기 위하여 테트라사이클린이 제거된 배지로 갈아준 다음에 VR1의 발현을 유도한 후, 36시간 내지 40시간 후에 실험을 수행하였다.

1063> 방사능으로 치환된 칼슘 동위원소(^{45}Ca)의 흡수량(uptake)은 세포를 37℃에서 5분간 총 부피가 400 μl 의 1.8 mM 염화칼슘을 포함하는 혈청이 없는 DMEM(Dulbecco's modified Eagles medium: Gibco-BRL (31600-083))에서 배양한다. 이 때 0.25 mg/ml BSA (시그마사 A2153, 미국), 1 Ci/ml ^{45}Ca (5-30 Ci/g 사용, ICN사, 62005 RT, 미국)와 시험하고자 하는 시료의 농도를 증가시키면서 배지에 넣어 주었으며, 동위원소 ^{45}Ca 와의 배양이 끝나자마자 배지를 빼고 1.8 mM 염화칼슘을 포함하는 차가운 DPBS로 3회 배양세포를 세척하였으며, 세포를 파쇄하기 위하여 400 μl RIPA 완충용액 (조성: 50 mM 트리스 pH 7.4; 150 mM 염화나트륨; 1% 트리톤 X-100; 0.1% SDS; 1% 소듐 디옥시클레이트)을 각 웰에 넣어주었으며, 플레이트(Plate)를 20분 동안 천천히 흔들어 준 후, 각 웰로부터 300 μl 의 세포 파쇄물(cell lysate)을 신틸레이션 바이알(scintillation vial)로 옮긴 후, 신틸레이션 카운터(scintillation counter)로 방사능을 측정하였다.

064> 한번 실험이 수행되어질 때 각 데이터 점(data point)마다 4개의 웰이 측정되어졌으며, 이 실험의 데이터들은 힐(Hill) 방정식에 대입하여 컴퓨터로 분석되어졌다. 본 실험은 각 시료별로 3번의 반복실험을 수행하였으며, 길항제로서의 활성을 측정하기 위하여 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 흡입을 위해 50nM의 캡사이신을 첨가한 것 이외에는 효현재 활성도 측정방법과 동일한 방법을 사용하였으며, 측정결과를 하기 표 1에 나타내었다.

1065> 【표 1】

	화합물명 #	Ki (nM) 친화력	EC50 (nM) 효현작용	Ki(nM)길항작용
캡사이신		1800 (270)	44.8 (3.8)	NE
캡사제핀		1300 (150)	NE	520 (12)
1-25	KMJ-372	58.45 (10.54)	NE	5.47 (1.0)
1-26	KMJ-470	30.69 (7.35)	NE	29.55 (8.47)
4-1	KMJ-374	553.59 (63.81)	NE	42.61 (11.38)
4-2	SU-770	412.91 (52.86)	NE	97.36 (43.20)
4-3	SU-774	944.74 (140.62)	NE	204.41 (28.44)
4-4	SU-776	236.63 (39.02)	NE	33.70 (6.36)
4-5	KMJ-686		NE	152.79 (19.85)
4-8	KMJ-378	129.81 (21.1)	NE	36.57 (7.18)
4-10	KMJ-498	1746.21 (478.4)	NE	261.33 (69.37)
5-1	CHK-512	119.03 (14.65)	NE	38.04 (5.79)
5-2	CHK-514	55.15(1.02)	NE	52.03 (10.97)
5-3	SU-542	33.05 (8.66)	NE	10.78 (3.65)
5-4	SU-564	13.55 (2.44)	10% activity	3.24 (0.83)
5-5	CHK-479	71.20 (19.31)	10% activity	13.64 (4.39)
5-6	CHK-499	24.02 (4.85)	40% activity	NE
5-7	KMJ-472	11.3 (3.11)	17% activity	35.7 (17.05)
5-8	KMJ-690	4	9% activity	12.31 (4.70)
6-1	SU-634	WE	NE	31% activity
6-2	SU-636	WE	NE	30% activity
6-3	SU-730	12792.69 (2479.62)	NE	1468.04 (219.0)
6-4	SU-728	NE	NE	NE

<1066>

	화합물명 #	Ki (nM) 친화력	EC50 (nM) 효현작용	Ki(nM)길항작용
9-1	CHK-520	372.96 (73.14)	NE	103.77 (38.62)
9-2	CHK-543	276.60 (121.09)	NE	65.41 (15.87)
9-3	CHK-493	152.89 (50.39)	NE	133.47 (39.93)
9-4	CHK-591	1696.48 (517.22)	NE	573.70 (196.83)
9-5	CHK-656	960.65 (165.62)	NE	418.58 (109.12)
9-6	CHK-600	838.10 (318.65)	NE	366.90 (98.97)
9-8	CHK-655	1069.12 (331.31)	NE	467.56 (86.17)
12-1	CHK-533	396.27 (66.45)	NE	197.17 (80.82)
12-2	CHK-538	1577.81 (291.38)	NE	567.15 (84.42)
12-3	CHK-541	238.59 (37.49)	NE	117.75 (32.34)
12-4	CHK-590	1735.07 (658.48)	NE	1103.97 (212.58)
12-6	CHK-632	1699.42 (791.31)	20% activity	1242.97 (505.26)
15-1	LJO-303	59.31 (5.15)	NE	14.7 (2)
15-2	LJO-328	54 (11.3)	NE	9.16 (2.93)
15-3	CHK-575	66.47 (11.52)	NE	28.63 (4.82)
15-4	YHS-187	163.98 (25.26)	NE	65.78 (21.41)
16-5	SU-388	40.8 (10.8)	NE	4.52 (1.93)
16-6	SU-400	3594 (493)	20% activity	NE
17-7	LJO-351	58.87 (10.15)	NE	26.77 (8.81)
17-8	LJO-378	71.81 (14.46)	NE	7.3 (2.96)
18-5	LJO-388	37.22 (5.93)	NE	25.9 (9.1)
18-6	SU-472	6.1 (2.31)	NE	6.86 (1.37)
18-8	SU-512	15.2 (3.4)	NE	7.14 (1.32)
18-10	LJO-401	42.68 (5.58)	NE	28.67 (8.69)
18-11	LJO-344	36.95 (6.94)	NE	7.09 (1.86)
18-12	LJO-356	13.41 (3.59)	NE	13.69 (4.77)
18-13	LJO-379	31.52 (9.7)	NE	7.89 (2.45)

1067>

	화합물명 #	Ki (nM) 친화력	EC50 (nM) 효현작용	Ki(nM)길항작용
18-14	LJO-366	37.28 (4.97)	NE	9.34 (2.72)
18-15	LJO-377	26.78 (6.77)	NE	2.87 (0.71)
19-13	SU-692	420.23 (32.3)	NE	193.17 (95.09)
19-14	SU-704	272.27 (28.20)	NE	290.03 (66.32)
19-15	SU-720	NE	NE	57% activity
19-16	SU-710	NE	NE	10% activity
20-12	LJO-399	230.28 (28.37)	NE	54.3 (23.86)
20-13	LJO-402	338.75 (86.9)	NE	223.26 (20.63)
20-14	LJO-403	99.97 (18.64)	NE	861.41 (260.49)
20-15	LJO-395	1741.9 (419.76)	NE	695.22 (214.08)
21-7	CHK-593		NE	1827.3 (598.78)
21-8	CHK-660		NE	983.27 (195.57)
21-9	CHK-629	2888.75 (463.38)	NE	663.42 (60.44)
22-7	CHK-579	171.4 (35.87)	NE	60.29 (19.02)
22-9	CHK-631	372.67 (181.53)	NE	243.12 (53.23)
23-1	MK-82	1193.8 (103.8)	NE	544.68 (143.76)
24-6	KMJ-630		NE	NE
25-1	KMJ-586	2129.19 (495.03)	NE	2216.1 (395.06)
25-2	KMJ-552	376.48 (101.66)	NE	103.86 (23.64)
25-3	KMJ-570	104.82 (16.44)	NE	23.91 (4.61)
25-4	CHK-602	NE	NE	4129.0 (1687.22)
25-5	CHK-651	2525.08 (950.94)	NE	1354.4 (154.72)
25-6	KMJ-534	30% activity	NE	5651.77 (2039.47)
25-7	KMJ-558	773.54 (139.36)	NE	938.46 (161.33)
25-8	CHK-647	3529.63 (1207.2)	NE	988.7 (333.32)

068> 실험예 3. 진통효과 실험 (초산-유도 라이팅 테스트)

069> 본원 제조방법으로 제조된 목적 화합물들의 진통제로서의 효능을 검색하기 위한 진통 효과 실험으로서, NIH 가이드라인(NIH publication number 85-23, revised 1985) "동물실험의 원리"에 기재된 동물실험방법을 응용하여 수행하였다.

070> 평균체중 25g의 수컷 ICR 생쥐(CD-1; Biogenomics사, 한국)를 12시간 명암주기로 조절된 환경(명주기는 오전 6시에서 오후 6시로 설정)에서 물과 먹이를 자유롭게 먹을 수 있도록 사육해 실험에 이용하였고, 동물 사육실의 온도와 습도는 각각 22±2℃와 50±5%를 유지하였으며, 실험 시작하기 30분전에 실험방에 두어 환경에 적응하도록 하였다.

1071> 약물은 에탄올/트윈-80/생리식염수 (10/10/80) 혹은 크레모포 EL(cremophor EL)/DMSO/중류수 (10/10/80)의 혼합된 용매에 녹여 사용하였으며, 랫트는 투명한 아크릴 상자(29x19x18)에 넣은 후, 1 내지 2분 정도 적응하도록 놓아두고 약물을 흰쥐의 왼쪽 눈에 0.2ml를 떨어뜨린 후, 5분 동안 흰쥐의 보호반응(eye-wiping with the foreleg)의 수를 측정하였다. 동물은 한 농도당 10마리를 사용하였으며, 농도 반응 그래프는 각각의 농도의 평균값을 사용하였다.

1072> 항진통활성은 용매를 투여한 대조 동물에서의 복부 수축횟수와 비교해 약물을 투여한 동물에서의 복부 수축횟수의 감소로서 표현된다. 수축 횟수의 50% 감소를 나타내는 ED₅₀값으로 각 화합물의 진통효과를 도 1에 나타내었다.

1073> 제제예 1. 산제의 제조

1074> 화합물 KMJ-708의 건조분말 500mg

1075> 옥수수전분 100mg

1076> 유 당 100mg

1077> 탈 크 10mg

1078> 상기의 성분들을 혼합하고 기밀 포에 충전하여 산제를 제조한다.

1079> 제제예 2. 정제의 제조

1080> 화합물 LJ0-366의 건조분말 100mg

1081> 옥수수전분 100mg

1082> 유 당 100mg

1083> 스테아린산 마그네슘 2mg

1084> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

1085> 제제에 3. 캡슐제의 제조

1086> 화합물 SU-692의 건조분말 50mg

1087> 유 당 50mg

1088> 스테아린산 마그네슘 1mg

1089> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 타정하여 젤라틴 캡슐에 충전하여 제조한다.

1090> 제제에 4. 주사제의 제조

1091> 화합물 CHK-651의 건조분말 10mg

1092> 주사용 멸균 증류수 적량

1093> pH 조절제 적량

1094> 통상의 주사제의 제조방법에 따라서 활성성분을 주사용 증류수에 용해하고 pH를 약 7.5로 조절한 다음 전체를 주사용 증류수로 2ml 용량의 앰플에 충전하여 멸균시켜서 주사제를 제조한다.

1095> 제제에 5. 액제의 제조

1096> 화합물 CHK-600의 건조분말 1g

1097> 이성화 당 10g

1098> 서 당 10g

1099> 레몬향 적량

1100> 정제수 적량

1101> 통상의 액제의 제조방법에 따라서 정제수에 각각의 성분을 가하고 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 정제수를 가하여 전체를 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜서 액제를 제조한다.

102> 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 변형 실시하여도 무방하다.

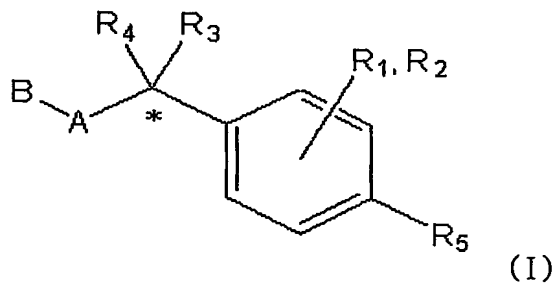
【발명의 효과】

103> 본 발명의 신규한 화학구조를 갖는 신규한 바닐로이드계 동족체 및 이를 함유하는 약학적 조성물은 바닐로이드 수용체에 대하여 강력한 길항제로서 작용할 뿐만 아니라, 진통활성이 탁월하여 새로운 무독성의 진통제로서 유용하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 일반식 (I)로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기 식에서,

A 는 CONH, NHCO, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH이며,

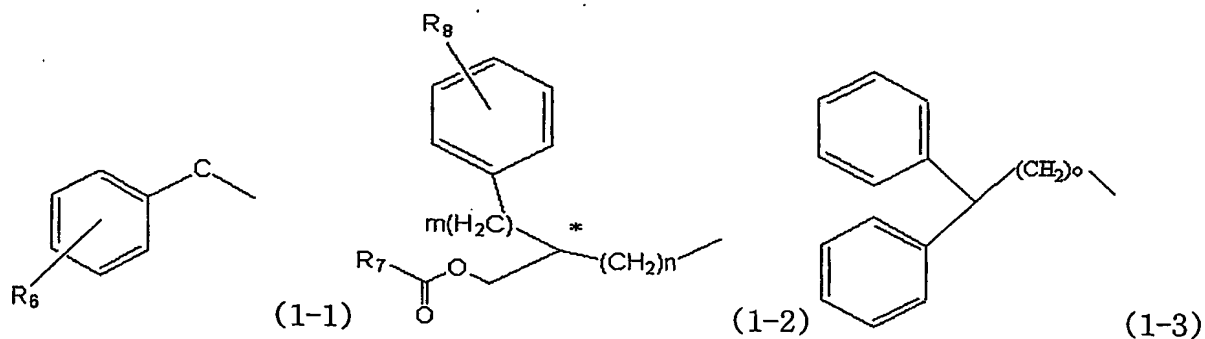
R₁, R₂는 H, 할로겐 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C₁ - C₃ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산(hydroxamic acid), C₁ - C₆ 알킬에스테르기, C₁ 내지 C₆ 알킬아미드, 헤테로환이며,

R₃, R₄는 H, 히드록시, 아민기, C₁ - C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

* 표시는 부제탄소를 의미하며,

R₅는 NHSO₂CH₃, 히드록시, OCH₂CH₂NH₂로부터 선택된 기이며,

B는



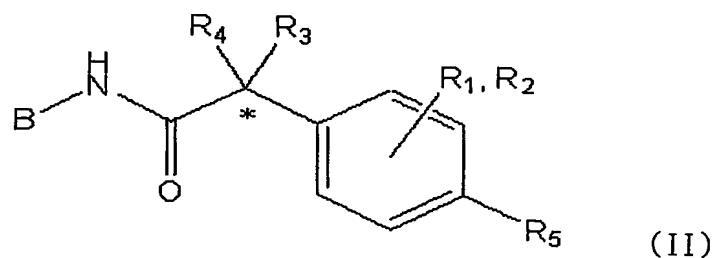
중에서 선택된 기이며,

상기 식 중 m , n , o 은 1내지 3의 정수, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{10} 치환기는 각각 독립적으로 하나 이상의 수소원자, 할로젠원자, $C_1 - C_6$ 직쇄 또는 가지상 알킬기이고, C 는 $C_1 - C_5$ 알킬렌기, 알케닐 또는 알키닐기로부터 선택된 기이며,

* 표시는 부제탄소를 의미한다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 하기 일반식 (II)로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기 식에서,

R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, $C_1 - C_3$ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, $C_1 - C_6$ 알킬에스테르기, $C_1 - C_6$ 알킬아미드, $C_1 - C_6$ 알킬아미드, 헤테로환이고,

R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, $C_1 - C_6$ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

* 표시는 부제탄소를 의미하며,

R_5 는 $NHSO_2CH_3$, 히드록시, $OCH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택된 기이며,

B는 제 1항에 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기이다.

【청구항 3】

제 2항에 있어서,

N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-시아노-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[2-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-니트로페닐)프로판아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-(4-아미노페닐)프로판아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로판아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,

N-(4-tert-부틸벤질)-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[2-(4-t-부틸페닐)에틸]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(4-클로로페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[3-(4-클로로페닐)-2-프로페닐]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-(3,3-디페닐프로필)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-(3,3-디페
 닌-2-프로페닐)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-(4-비페닐메틸)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸
 벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(4-t-부틸벤
 질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, 2-[3-플루오로-4-(
 메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아미드, 2-[3-
 플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-N-[2-4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]프로피온아

미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]
 프로피온아미드, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아
 미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클로로-4-(메
 틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-클
 로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피
 온아미드, N-[(1S)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페
 닐]프로피온아미드, N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐
 아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(1R)-1-벤질-2-(피발로일옥시)에틸]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(
 메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-
 플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드,
 N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2S)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]프로
 피온아미드, N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미
 노)페닐]프로피온아미드, N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-(2R)-2-[3-플루오로-4-(메
 틸설포닐아미노)페닐]프로피온아미드, 2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피
 온 산, 2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온 산, 2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)
 페닐]-2-메틸프로피온 산, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[4-(메틸설포닐아
 미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-플루오
 로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프

로피온아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드,

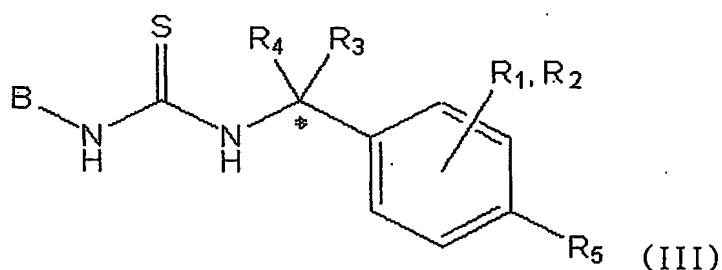
N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드,

N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-2-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]-2-메틸프로피온아미드, 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산, 1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산, 1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시 산, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드,

N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-피발로일옥시프로필]-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-[3-(3,4-디메틸페닐)프로필]-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드, N-(4-tert-부틸벤질)-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로판카르복시아미드인 화합물.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 하기 일반식 (III)로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기 식에서,

R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, $C_1 - C_3$ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, $C_1 - C_6$ 알킬에스테르기, $C_1 - C_6$ 알킬아미드, 헤테로환이고,

R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, $C_1 - C_6$ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

* 표시는 부제탄소를 의미하며,

R_5 는 $NHSO_2CH_3$, 히드록시, $OCH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택된 기이며, B는 제 1항에 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기이다.

【청구항 5】

제 4항에 있어서,

1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-(메톡시카르보닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-메톡시-4-(메틸설포

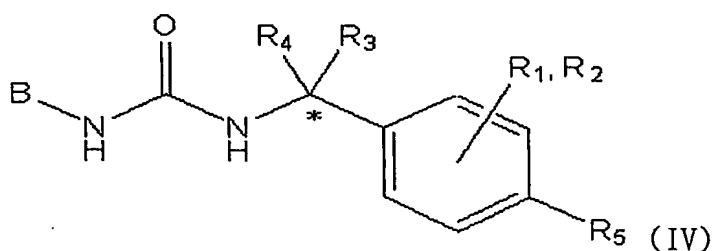
닐아미노)페닐]에틸아민, 1-[3-클로로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸아민,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N'
 -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메
 톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-(메톡시카르보
 닐)-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-카르복시-4-(메
 틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)
 페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우
 레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우
 레아, N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}
 티오우레아, N-[(2R)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐
]에틸}티오우레아, N-[(2S)-2-벤질-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미
 노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포
 닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N'
 -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥
 시)프로필]-N' -{(1S)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[(2R)-2-(3,4-디메틸
 벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-[(2S)-2-(3,4-디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐
]에틸}티오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[4-(메틸설포닐아
 미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루

오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(3,4-(디메틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[2-(4-tert-부틸벤질)-3-(피발로일옥시)프로필]-N' -{(1S)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아, N-[(2S)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(R)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아, N-[(2R)-3-페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아, N-[(2S)-3-

페닐-1-피발로일옥시-2-프로필]-N' -[(S)- α -메틸-4-(메틸설포닐아미노)벤질]티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]프로필}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-메틸프로필}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐](페닐)메틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)-3-플루오로페닐]-2-페닐에틸}티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-메틸-1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아, N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아,
 N-(4-t-부틸벤질)-N' -{1-[3-메톡시-4-(메틸설포닐아미노)페닐]시클로프로필}티오우레아인 화합물.

【청구항 6】

제 1항에 있어서, 하기 일반식 (IV)로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기 식에서,

R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C_1 지 C_3 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, $C_1 - C_6$ 알킬에스테르기, $C_1 - C_6$ 알킬아미드, 헤테로환이고,

R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, $C_1 - C_6$ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

* 표시는 부제탄소를 의미하며,

R_5 는 $NHSO_2CH_3$, 히드록시, $OCH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택된 기이며, B는 제 1항에 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기이다.

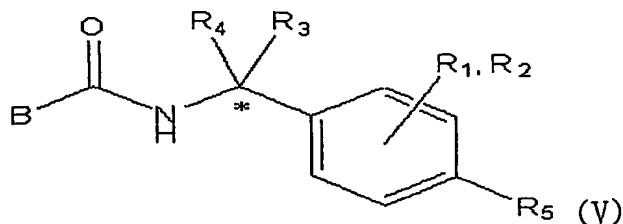
【청구항 7】

제 6항에 있어서,

N -(4-*t*-부틸벤질)- N' -{1-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}우레아, N -(4-*t*-부틸벤질)- N' -{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}우레아인 화합물.

【청구항 8】

제 1항에 있어서, 하기 일반식 (V)로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그 이성질체:



상기 식에서,

R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, $C_1 - C_3$ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, $C_1 - C_6$ 알킬에스테르기, $C_1 - C_6$ 알킬아미드, 헤테로환이고,

R_3, R_4 는 H, 히드록시, 아민기, $C_1 - C_6$ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

* 표시는 부제탄소를 의미하며,

R_5 는 $NHSO_2CH_3$, 히드록시, $OCH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택된 기이며, B는 제 1항에 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기이다.

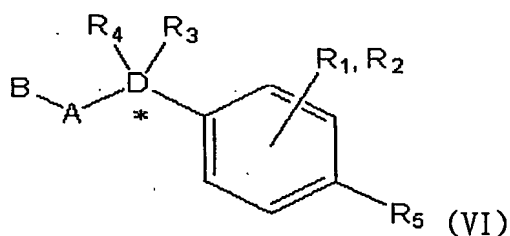
【청구항 9】

제 8항에 있어서,

N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)아세트아미드,
N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)프로판아미드,
N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-tert-부틸페닐)-2-프로펜아미드,
N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)프로판아미드, N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)-2-프로펜아미드, N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-클로로페닐)프로펜아미드, N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(4-클로로페닐)-2-프로펜아미드, N-{1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐아미노)페닐]에틸}-3-(3,4-디메틸페닐)부탄아미드인 화합물.

【청구항 10】

제 1항에 있어서, 하기 일반식(VI)으로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그 이성체:



상기 식에서,

D 는 탄소원자 또는 질소원자이며,

A는 CONH, NHCO, NHCS, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH이며,

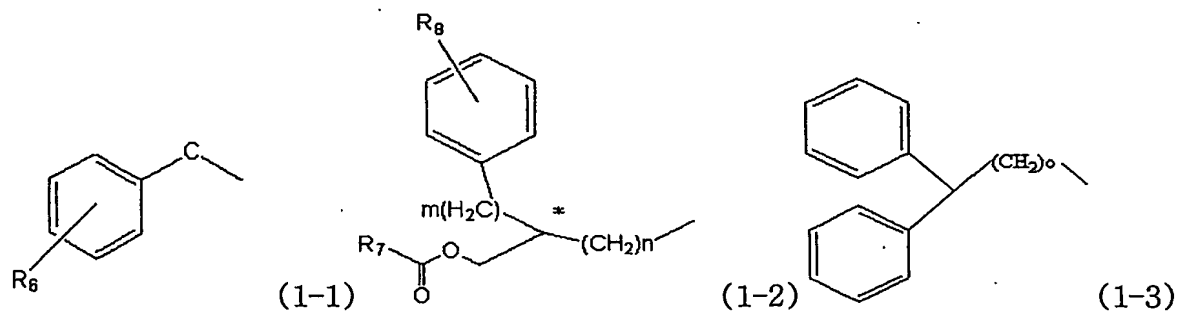
R₁, R₂는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, C₁ - C₃ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, C₁ - C₆ 알킬에스테르기, C₁ - C₆ 알킬아미드, 헤테로환이며,

R₃, R₄는 H, 히드록시, 아민기, C₁ - C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고, 단 동시에 수소원자가 아니며,

* 표시는 부제탄소를 의미하며,

R₅는 NHSO₂CH₃, 히드록시, OCH₂CH₂NH₂로부터 선택된 기이며

B는

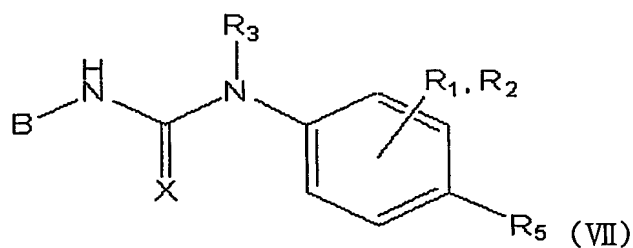


중에서 선택된 기이며,

상기 식 중 m, n, o는 1 내지 3의 정수, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀ 치환기는 각각 독립적으로 하나 이상의 수소원자, 할로젠원자, C₁ - C₆ 직쇄 또는 가지상 알킬기이고, C는 C₁ - C₅ 알킬렌기, 알케닐 또는 알키닐기로부터 선택된 치환기로부터 선택된 치환기이다.

【청구항 11】

제 10항에 있어서, 하기 일반식 (VII)로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그 이성질체:



상기 식에서,

R₅는 NHSO₂CH₃이고,

R_1, R_2 는 H, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 알킬아민, $C_1 - C_3$ 알콕시, 카르복실산, 히드록사믹 산, $C_1 - C_6$ 알킬에스테르기, $C_1 - C_6$ 알킬아미드, 헤테로환이며,

R₃는 H, 히드록시, 아민기, C₁ - C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기로부터 선택된 치환기이고 단 동시에 수소원자가 아니며,

X는 산소원자 또는 황원자이며,

B는 제 1항에 정의된 (1-1) 내지 (1-3)으로부터 선택된 치환기이다.

【청구항 12】

제 11항에 있어서,

N-(4-tert-부틸벤질)-N'-[4-(메틸설포닐아미노)페닐]티오우레아인 화합물.

【청구항 13】

제1항, 제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R₅는 NHSO₂CH₃인 화합물.

【청구항 14】

제1항, 제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R₃, R₄는 히드록시, 아민기, C₁ 내지 C₆ 직쇄, 가지상 알킬기 또는 시클로알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 벤질기인 화합물.

【청구항 15】

제1항, 제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 , R_4 는 C_1 내지 C_6 직쇄, 가지상 알킬기인 화합물.

【청구항 16】

제 1항의 일반식 (I) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 17】

제 2항의 일반식 (II) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 18】

제 4항의 일반식 (III) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 19】

제 6항의 일반식 (IV) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 20】

제 8항의 일반식 (V) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 21】

제 10항의 일반식 (VI) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 22】

제 11항의 일반식 (VII) 화합물을 유효 활성 성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 바닐로이드 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 약학 조성물.

【청구항 23】

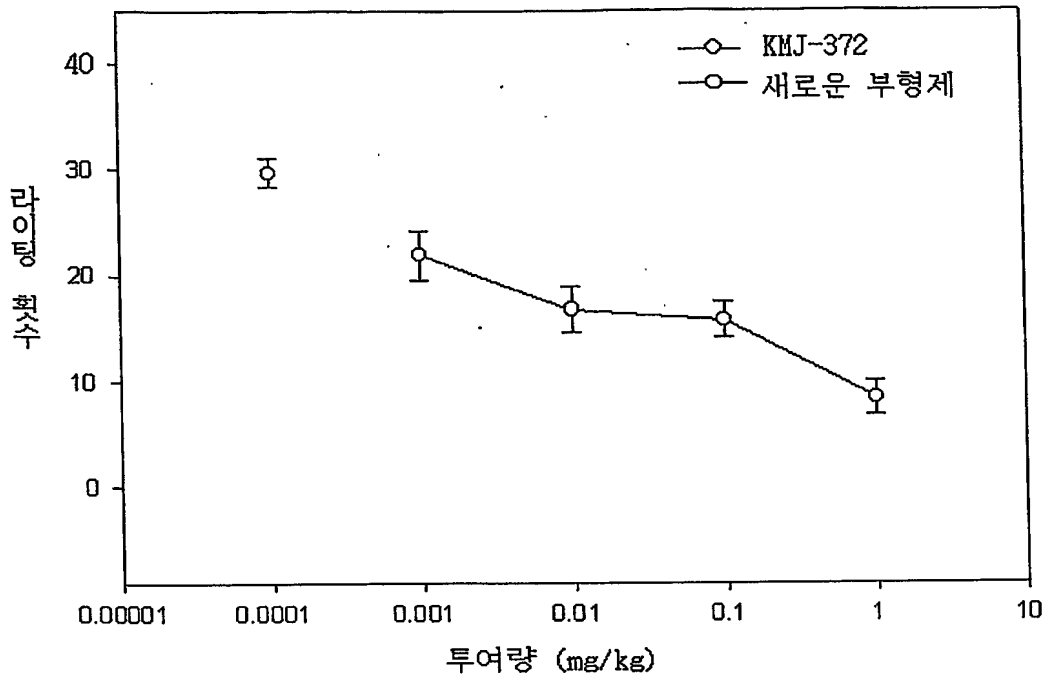
제 16 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 바닐로이드 수용체의 길항활성에 의한 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술 후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 발열, 위-십이지장궤양, 염증성 장 질환 또는 이들 염증성 질환 및 급박성 요실금 질환의 예방 및 치료에 효과적인 약학조성물.

【청구항 24】

제 1항 내지 15항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 소염 및 진통의 예방 및 치료용 조성물.

【도면】

【도 1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.